

**Urin- Protein- Analyse und Selektivitätsindex
als Vorhersagewerte für die Prognose
renalier Erkrankungen**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Katja Steeb**
geboren am 03. Januar 1979 in Hof

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Günther Stein**
- 2. Prof. Dr. Reinhard Fünfstück**
- 3. Prof. Dr. Günther Kraatz**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.12.2006

Abkürzungsverzeichnis:

A ₁ - MG	α ₁ - Mikroglobulin (mg)
Å	Angström: 1 Å = 10 ⁻¹⁰ m
Alb	Albumin (mg)
Alb-S	Albumin im Serum (g/l)
BenNS	benigne Nephrosklerose
kD	Kilodalton
FE IgG	fraktionierte IgG- Excretion; prozentuale Ausscheidung von IgG
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IgA	Immunglobulin A (mg)
IgG	Immunglobulin G (mg)
IgG-S	Immunglobulin G im Serum (g/l)
IgM	Immunglobulin M (mg)
Krea	Serum- Kreatinin (μmol/l)
Krea-Cl	Kreatinin- Clearance (ml/min)
MCN	minimal change Nephritis
MemGN	membranöse Glomerulonephritis
MesGN	mesangiale Glomerulonephritis
MW	Mittelwert
n	Fallzahlen
NS	nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Pmp	per million population
Prot	Gesamtproteinurie (g/d)
QALY	Quality- adjusted life- year: ein Lebensjahr in völliger Gesundheit; ein Jahr in schlechtem Gesundheitszustand wird entsprechend abgewertet, so wird beispielsweise für ein Lebensjahr eines Bettlägrigen ein QALY von 0,5 angegeben.
RR	Blutdruck (mm Hg)
RR diast	diastolischer Blutdruckwert (mm Hg)
RR syst	systolischer Blutdruckwert (mm Hg)
SD	Standartabweichung
SI	Selektivitätsindex
UPP	Urinproteinprofil

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	5
2. EINLEITUNG	7
3. ZIELSETZUNG	8
4. PATIENTEN UND METHODEN	9
4.1 STUDIENDESIGN	9
4.2 EINSCHLUSSKRITERIEN	9
4.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN	9
4.4 DATENQUELLEN	9
4.5 DATENERHEBUNG	10
4.5.1 AUSGANGSVARIABLEN DER VERLAUFSBEOBACHTUNG	10
4.5.2 PATIENTENGRUPPEN	12
4.5.3 BEOBACHTUNGSENDPUNKTE	13
4.6 STATISTISCHE METHODEN / AUSWERTUNG	13
5. ERGEBNISSE	15
5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	15
5.2 BEOBACHTUNGSZEIT	17
5.3 TERMINALE NIERENINSUFFIZIENZ ALS ENDPUNKT	18
5.4 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	19
5.5 VERGLEICH DER DIAGNOSEGRUPPEN DER RENALEN ERKRANKUNG	20
5.6 URINPROTEINE	21
5.7 VERLAUF UND PROGNOSE	24
5.7.1 CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN, DIE EINEN ENDPUNKT ERREICHEN / PROGREDIENZPRÄDIKTOREN	24
5.7.2 ÜBERLEBENSANALYSE NACH KAPLAN- MEIER	24
5.7.3 ÜBERLEBENSANALYSE NACH DEM COX- REGRESSIONS- MODELL	29
6. DISKUSSION	31
6.1 BEDEUTUNG VON PROGREDIENZFAKTOREN FÜR DIE KLINIK	31
6.2 BEDEUTUNG EINZELNER FAKTOREN	34
6.2.1 PROTEINURIE	37
6.2.2 URINPROTEINE	40
6.2.3 TUBULÄRE PROTEINURIE	42
6.2.4 MAKROGLOBULINURIE UND SELEKTIVITÄTSINDEX	44
6.2.5 KREATININ	47
6.2.6 BLUTDRUCK	48
6.2.7 BEDEUTUNG DES HISTOLOGISCHEN BEFUNDES	50
6.3 BEDEUTUNG FÜR DIE THERAPIE	52
6.4 PROBLEME UND MÖGLICHE FEHLERQUELLEN	58
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	59
8. LITERATURVERZEICHNIS	60

1. Zusammenfassung

Viele Nierenerkrankungen münden in die chronische Niereninsuffizienz, die häufig zu terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflicht führt. Deutschland gehört mit 174 pmp zu den Staaten mit einer sehr hohen Inzidenz an Dialysepatienten. Durch das Erkennen von Risikofaktoren für einen fortschreitenden Krankheitsverlauf will man frühzeitig mit einer effizienten Therapie beginnen und damit den Nierenfunktionsverlust verlangsamen. Wichtige klinische Parameter zur Beurteilung des Nierenfunktionsverlustes sind der Serum- Kreatinin- Wert und die Proteinurie. In letzter Zeit wird besonders das Urinproteinprofil erforscht.

In dieser Untersuchung wurden Vorhersagewerte für eine Verschlechterung der Nierenfunktion an Hand des Serum- Kreatinin- Anstiegs auf das Doppelte des Ausgangswertes bzw. des Beginns einer Nierenersatztherapie bei 70 Patienten mit nicht- diabetischer chronischer Nierenerkrankung evaluiert. Es erfolgten Untersuchungen einzelner Proteine im Urin, Albumin, IgG- Makroglobulin und α_1 - Mikroglobulin, und es wurde der IgG- Selektivitätsindex berechnet. Weitere Parameter waren die Gesamtproteinurie, die renale Diagnose, der systolische und diastolische Blutdruck, Kreatinin im Serum und Kreatinin- Clearance.

Während der Beobachtungszeit von 10 Jahren erreichten 15 Patienten (21,4%) einen der beiden Studienendpunkte. Unter Verwendung des Cox- Regressions- Modells korrelierte die α_1 - Mikroglobulinurie unabhängig von anderen Variablen mit einem raschen Erreichen eines der beiden Endpunkte ($P = 0,029$). Die Kaplan- Meier- Überlebensanalyse zeigte, dass neben der α_1 - Mikroglobulinurie ($P = 0,032$) auch der Kreatininwert ($P = 0,0561$), die IgG- Makroglobulinurie ($P = 0,0429$) und der IgG- Selektivitätsindex ($P = 0,0288$) signifikante Einflussfaktoren auf die Zeitspanne bis zu einer relevanten Verschlechterung der Nierenfunktion sind. Dagegen waren systolischer und diastolischer Blutdruck, die Albuminurie, Gesamtproteinurie und verschiedene histologische Diagnosen (benigne Nephrosklerose, mesangiale Glomerulonephritis, membranöse Glomerulonephritis, minimal change Nephritis) ohne Bedeutung.

Dass die Proteinurie nicht das Risiko reflektierte, lag möglicherweise am gewählten Grenzwert (3,5g/d). In der Literatur herrscht weitgehend Konsens darüber, dass sie als wichtiger klinischer Vorhersagewert für eine Krankheitsprogression anzusehen ist und mit dem Ausmaß des tubulointerstitiellen Schadens korreliert. Dies wird durch verschiedene pathogenetische Mechanismen bedingt. Die Anhäufung von Proteinen in den tubulären Zellen induziert eine Kaskade, die zur interstitiellen Entzündung und Fibrose führt.

Durch Berücksichtigung des Molekulargewichts und der Struktur der Eiweißkörper lässt sich die Proteinurie nach pathophysiologischen Gesichtspunkten klassifizieren, und es kann so

die Schädigung lokalisiert werden. Niedermolekulare Proteine wie α_1 -Mikroglobulin weisen auf eine tubulointerstitielle Schädigung hin und sind Vorhersagewerte für einen schlechten Verlauf. Hochmolekulare Proteine wie IgG- Makroglobulin treten bei Schäden des glomerulären Filters in den Primärharn über. Auch sie sind Vorhersagewerte für eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion. Je stärker die Schädigung des glomerulären Filters ist, umso mehr verschiebt sich das Verhältnis zwischen hochmolekularen Proteinen und intermediären Proteinen. Dies kann mit Hilfe des IgG- Selektivitätsindex gezeigt werden, hier mit dem Verhältnis zwischen IgG- und Albumin- Ausscheidung.

Welches Protein die tubulointerstitiellen Schäden verursacht, ist noch unklar. Lange wurde dem Albumin eine wesentliche Rolle bezüglich der tubulären Schädigung zugeschrieben. Hochmolekulare Proteine zeigten in neueren Studien eine signifikante Korrelation zu tubulointerstitiellen Markern. Auch diese Untersuchung lässt vermuten, dass es sich um Makroglobuline handeln muss, da sowohl die IgG- als auch die α_1 - Mikroglobulin- Ausscheidung mit einem schlechteren Verlauf der glomerulären Erkrankung korrelierten.

Der Kreatininwert im Serum und die Kreatinin- Clearance sind unumstritten bedeutsame Vorhersagewerte der renalen Funktionsverschlechterung. Auch in der vorliegenden Untersuchung wiesen Patienten, die den Endpunkt erreichten, im Schnitt einen signifikant höheren Serum- Kreatinin- Wert sowie eine niedrigere Clearance im Ausgangswert auf.

Der Blutdruck hat sich dagegen als ein weniger bedeutsamer Vorhersagewert für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erwiesen - möglicherweise, weil eine Hypertonie über einen erhöhten intraglomerulären Druck eine verstärkte Proteinurie bewirkt. Der Blutdruck ließ sich nicht als unabhängige Variable von der Proteinurie trennen und bewirkt wahrscheinlich eher mittelbar durch eine verstärkte Proteinurie eine Krankheitsprogression.

Therapeutisch werden in der Literatur mehrere Prinzipien berücksichtigt: Eine Blutdrucksenkung, eine Proteinuriereduktion und eine Blockade des Renin- Angiotensinsystems. Weitere Optionen sind spezifische Maßnahmen entsprechend der histologischen Diagnose. Für die Prognoseabschätzung ist diese jedoch zweitrangig.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Bestimmung der Qualität der Proteinurie entscheidender für die Prognose ist als deren Quantität. Wesentliche Vorhersagewerte sind die α_1 - Mikroglobulinurie, die IgG- Makroglobulinurie und der IgG- Selektivitätsindex sowie der Kreatininwert und die Kreatinin- Clearance. Außerdem erlaubt das Urinproteinprofil Aussagen zur glomerulären und tubulären Schädigung der Niere.

2. Einleitung

Viele Nierenerkrankungen münden in die chronische Niereninsuffizienz ein, die häufig zu terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflicht führt. Ungefähr zwei Drittel der Dialysepatienten verlieren ihre Nierenfunktion irreversibel [Remuzzi et al 2004]. Die durch die QuaSi- Niere bis Ende 2003 erhobenen Daten zur Verteilung der Grunderkrankungen gibt die Tabelle 8 wieder. Die Rücklaufquote der Erhebung (Beantwortung des Zentrumsfragebogens 2002 an QuaSi- Niere) der Daten betrug 90%, d.h. 1.056 Einrichtungen der 1.176 Zentren, die Patienten mit Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie versorgen, haben auf die Befragung geantwortet. 56.881 Patienten wurden am 31.12.2002 mit Dialyseverfahren versorgt. Dies entspricht einer Prävalenz von 689 pro Million Einwohner (pmp). In der Nachsorge nach Nierentransplantationen wurden 18.896 Patienten gemeldet. Somit erhält man eine Prävalenz von 918 pmp [Frei und Schober- Halstenberg 2004].

Diagnose der Grunderkrankung	Relative Häufigkeit (%)
Glomerulonephritiden	24
Diabetes mellitus	22
Chronische tubulointerstitielle Erkrankungen	14
Vaskuläre Nephropathien bei Hypertonie	12
Kongenitale Zystennieren	8
Systemerkrankungen	3
Sonstige	6
Unbekannt	10

Tabelle 8: Diagnoseverteilung aller QuaSi- Niere erfassten lebenden Patienten in Nierenersatztherapie (Prävalenz) 2002

Mit einer Inzidenz von 174 pmp der Patienten, die erstmals in die chronische Nierenersatztherapie aufgenommen wurden, scheint ein Scheitelpunkt erreicht zu sein. Nach wie vor weisen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine hohe Morbidität und Mortalität und große Einbußen der Lebensqualität auf [Frei und Schober- Halstenberg 2004, Boulware et al 2003].

Fortschreitender Nierenfunktionsverlust sollte daher durch eine frühzeitige Therapie verhindert, bzw. minimiert werden. Dies kommt nicht nur dem Patienten zu Gute, sondern

betrifft das ganze Gesundheitssystem, da das Einsparen teurer Nierenersatztherapieverfahren einen wesentlichen ökonomischen Aspekt darstellt.

Durch das Erkennen von Risikofaktoren für einen fortschreitenden Krankheitsverlauf will man erreichen, dass frühzeitig die bestmögliche Therapie beginnen kann, um schwerwiegende Folgen und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zu vermeiden.

Einen wichtigen Beitrag leisten dazu leicht bestimmbare klinische Parameter und Laborwerte wie der Serum- Kreatinin- Wert, der eine eingeschränkte Nierenfunktion anzeigt, und die Proteinurie, die nicht nur Folge, sondern auch Ursache einer weiteren Verschlechterung der Nierenerkrankung ist. Experimentelle und klinische Studien zeigen, dass die Proteinurie ein Vorhersagewert für die Progression chronischer Nierenerkrankungen jeglicher Art ist und mit dem Ausmaß des tubulo- interstitiellen Schadens korreliert. In neuerer Zeit wird das Urinproteinprofil auf seine diesbezügliche Aussagekraft hin untersucht. Das Ausmaß des tubulointerstitiellen Schadens korreliert mit der Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen, entsprechend einer eingeschränkten tubulären Reabsorption. Höhermolekulare Proteine wie IgG- Makroglobulin werden bei schweren glomerulären Läsionen ausgeschieden. Auch sie weisen auf eine Progression der Erkrankung hin [D'Amico und Bazzi 2003, Zandi- Nejad et al 2004].

3. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, leicht bestimmbare Faktoren zu erfassen, die bedeutend für ein frühes Erkennen eines ungünstigen Verlaufs einer glomerulären Erkrankung sind, um eine zielsichere Therapie einleiten zu können. Dabei wurde untersucht, ob in dem Zeitraum, in dem der Patient den Nachuntersuchungen in der Medizinischen Klinik der Friedrich- Schiller- Universität Jena folgte, eine wesentliche Verschlechterung der Nierenfunktion eintrat und diese mit bestimmten Vorhersagewerten zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie korrelierte.

4. Patienten und Methoden

4.1 Studiendesign

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von Patienten der Klinik für Innere Medizin IV, Funktionsbereich Nephrologie der Friedrich- Schiller- Universität Jena (FSU Jena) analysiert.

4.2 Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von 1993 – 2000 im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde.

4.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden

- Patienten mit einem Serum- Kreatinin- Wert $\geq 400 \mu\text{mol/l}$
- Patienten, bei denen auf Grund einer zu geringen Anzahl pathologisch veränderter Glomeruli im Biopat eine valide histologische Diagnose nicht möglich war
- Patienten, die im Biopat keine pathologischen Veränderungen aufwiesen und dadurch keiner renalen Diagnose zugeordnet werden konnten.
- Patienten, die eine Transplantatniere erhalten hatten
- Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Nierenbiopsie eine Transplantatniere erhalten haben
- Patienten mit Nierenbeteiligung bei folgenden Grunderkrankungen: Lupus erythematoses, Sklerodermie, Goodpasture- Syndrom, Wegener- Granulomatose (ANCA- assoziierte Vaskulitiden), Schoenlein- Henoch- Purpura und Polyarteriitis nodosa, Diabetes mellitus, Amyloidose sowie infolge von Nierenversagen bei Tumorerkrankungen
- Patienten mit Analgetika- Nephropathie
- Patienten, aus deren Akten keine vollständige Datenerhebung möglich war

4.4 Datenquellen

Zur Analyse wurden die Krankenakten und der schriftliche Nierenbiopsiefund herangezogen.

4.5 Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte anhand eines standardisierten Erhebungsbogens, der mit der Krankenakte und dem Nierenbiopsiebefund abgeglichen wurde.

4.5.1 Ausgangsvariablen der Verlaufsbeobachtung

Folgende Patientendaten wurden als Ausgangswerte der Verlaufsbeobachtung erhoben:

Patientencharakteristiken:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)

Renale Diagnose:

Die renale Diagnose wurde anhand des schriftlichen Nierenbiopsiebefundes aufgenommen. Jahr und Monat der Nierenbiopsie wurden festgehalten.

Die Nierenpunktionszylinder wurden am Institut für Pathologie der Friedrich- Schiller- Universität Jena (Prof. Dr. D. Katenkamp) und am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (Prof. Dr. H.-J. Gröne) mit konventionellen Untersuchungsmethoden, Semidünnschnitt- Technik, Immunfluoreszenztechnik unter Verwendung semiquantitativer Scores und mittels Elektronenmikroskopie untersucht und ausgewertet.

Blutdruck [mm Hg]:

Der systolische und diastolische Blutdruck (RR syst / RR diast) wurden als Mittelwert aller in der klinischen Kurve dokumentierter Gelegenheitsmessungen 4 Tage vor und nach der Nierenbiopsie berechnet.

Laborwerte:

Die paraklinischen Parameter wurden innerhalb von 4 Tagen um den Biopsietermin erhoben. Die Laborbestimmungen wurden im Institut für Labormedizin der FSU Jena durchgeführt. Im einzelnen wurden folgende Werte erhoben und ausgewertet:

- Proteinurie [g/d]

Die Gesamtproteinurie (Prot) wurde aus dem 24-Stunden Sammelurin mittels Biuret-Methode nach Proteinfällung ermittelt.

- Urinproteinprofil (UPP): Albuminurie [mg/l], α_1 - Mikroglobulinurie [mg/l] und Immunglobulin G- Makroglobulinurie [mg/l]

Die Proteindifferenzierung in die Bestandteile Albumin (Alb), α_1 - Mikroglobulin (A1-MG) und Immunglobulin G (IgG) erfolgte mittels Immunnephelometrie.

- Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$]

Kreatinin im Serum (Krea) wurde mittels Jaffé- Reaktion bestimmt.

- Kreatinin- Clearance [ml/min]

Die Kreatinin- Clearance wurde nach der Formel von Cockcroft und Gault berechnet:

$$\text{Kreatinin- Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{\text{Serum- Kreatinin } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 1,23 \text{ bei Männern})$$

- Albumin im Serum [g/l]

Die Albuminfraktion im Serum (Alb-S) wurde mittels Serumeiweißelektrophorese auf Zelluloseazetatfolie bestimmt. Absolute Konzentrationen wurden berechnet, nachdem das Gesamteiweiß mit der Biuret- Methode ermittelt war.

- Immunglobulin G im Serum [g/l]

Immunglobulin G im Serum (IgG-S) wurde mittels radialer Immundiffusion ermittelt.

- IgG-Selektivitätsindex

Der dimensionslose IgG- Selektivitätsindex (IgG-SI) wurde wie folgt definiert:

$$\text{IgG-SI} = \frac{\text{Urine IgG} \times \text{Serum Albumin}}{\text{Serum IgG} \times \text{Urin Albumin}}$$

4.5.2 Patientengruppen

Der Verlauf der Nierenfunktion wurde für folgende Patientengruppen untersucht:

1. Aufgegliedert nach den Diagnosen entsprechend dem Nierenbiopsieergebnis
2. Nach individueller dichotomer Aufteilung der Patienten in jeweils zwei unterschiedliche Vergleichsgruppen aufgrund der Ergebnisse klinischer und paraklinischer Parameter:

Die Kriterien und Grenzwerte, durch die eine Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen erfolgte, zeigt die Tabelle 1. Der Verlauf der Nierenfunktion wurde für Patienten mit niedrigem und hohem Ausgangswert miteinander verglichen. Dazu wurden die Variablen Kreatinin im Serum, Kreatinin- Clearance, IgG- Selektivitätsindex, Albuminurie, α_1 -Mikroglobulinurie und IgG- Makroglobulinurie in Gruppen an einer gerundeten Zahl nahe ihres Medians aufgeteilt. Der Median des Kreatininspiegels lag bei der oberen Normgrenze von 96 $\mu\text{mol/l}$ für Frauen und 104 $\mu\text{mol/l}$ für Männer. Als Grenzwert für die Gruppeneinteilung diente bei beiden Geschlechtern ein Kreatinin- Wert von 100 $\mu\text{mol/l}$. Die Proteinurie wurde in große ($>3,5$ g/d) und nicht-große ($\leq 3,5$ g/d) Proteinurie aufgegliedert. Die Blutdruckgrenzwerte wurden aufgrund der Empfehlung der Deutschen Hochdruckliga für die Diagnose Hypertonie bei Gelegenheits- bzw. Praxisblutdruckmessungen gewählt [Deutsche Hochdruckliga 2003].

Tabelle 1: Grenzwerte zur Gruppeneinteilung der unabhängigen Variablen für die Überlebensanalysen.

Variable	Unterer Grenzwert (Median) zur Gruppeneinteilung
Systolischer Blutdruckwert (mmHg)	139
Diastolischer Blutdruckwert (mmHg)	89
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	100
Kreatinin- Clearance (ml/min)	90
IgG- Selektivitätsindex	0,32
Proteinurie (g/d)	3,5
Albuminurie (mg/l)	1100
α_1 - Mikroglobulinurie (mg/l)	16
IgG- Ausscheidung (mg/l)	65

Der Beobachtungszeitraum reichte von der stationären Aufnahme zur Nierenbiopsie bis zum Beobachtungsendpunkt oder bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens aus der klinischen Betreuung des Nephrologischen Funktionsbereiches der Medizinischen Klinik IV der FSU Jena. Letztere wurde statistisch als zensierte Beobachtung zum jeweiligen Ausscheidungszeitpunkt berücksichtigt.

4.5.3 Beobachtungsendpunkte

Als Beobachtungsendpunkte wurden die Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Anstieg des Serum- Kreatinins auf das Doppelte des Ausgangswertes und das Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Hämodialyse oder Nierentransplantation) festgelegt.

Bei den Patienten, die den Beobachtungsendpunkt nicht erreichten, wurde der letzte Serum- Kreatininwert festgehalten.

4.6 Statistische Methoden / Auswertung

Absolute und relative Häufigkeiten (%), Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), Minimum- und Maximalwerte, Fallzahlen (n) und Mediane wurden berechnet. Bei Variablen mit unvollständigen Datensätzen erfolgte die Auswertung mit dem vorhandenen Datenmaterial. Die entsprechenden Fallzahlen sind bei den statistischen Analysen jeweils angegeben.

Das Konfidenz- Intervall für statistische Parameter wurde auf 95 % festgelegt.

Mittelwertvergleiche zweier Gruppen wurden mit dem t-Test durchgeführt. Mittelwert-Vergleiche zwischen mehreren Gruppen wurden mittels einfaktorieller ANOVA (Analysis of Variance) und einem Levene-Test durchgeführt.

Für den Verlauf der Nierenfunktion wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier berechnet.

Der Einfluss unterschiedlicher Variablen auf den Verlauf der Nierenfunktion wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Dabei wurde das Eintreten des Endereignisses in Abhängigkeit von der Zeit untersucht. In das Modell wurden die dichotomisierten Variablen der Tabelle 1 als Co-Variaten aufgenommen. Folgende einzelne Modelle wurden berechnet:

Modell 1: Einschlussverfahren für alle Variablen außer IgG-Selektivitätsindex (IgG-SI)

Modell 2: Vorwärtsüberlebensanalyse (ohne IgG-SI)

Modell 3: Rückwärtsüberlebensanalyse (ohne IgG-SI)

Modell 4: Einschlussverfahren für alle Variablen (mit IgG-SI)

Modell 5: Vorwärtsüberlebensanalyse (mit IgG-SI)

Modell 6: Rückwärtsüberlebensanalyse (mit IgG-SI)

Eine Erläuterung der einzelnen Verfahren erfolgt unter 5.7.3 (Überlebensanalyse nach dem Cox- Regressions- Modell), um die Ergebnisse leichter verständlich zu machen.

P- Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Ein p- Wert zwischen 0,05 und 0,1 wurde als ein Hinweis auf einen möglichen Unterschied gewertet, der eine weitere Überprüfung z.B. anhand höherer Fallzahlen bedarf.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm „Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 11.5“ (Firma SPSS in München) für Windows auf einem Personalcomputer.

5. Ergebnisse

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Daten von 70 Patienten erhoben. Bei 52 Patienten konnten alle Studienvariablen komplett ermittelt und ausgewertet werden. Bei 18 Patienten konnte der IgG- Selektivitätsindex (IgG-SI) nicht berücksichtigt werden, da er nicht bestimmt worden war. Die übrigen Daten waren vollständig.

5.1 *Patientencharakteristika*

Die klinischen Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Da das Serum- IgG nur bei 52 Patienten vorlag, wurden die Patientendaten aus Repräsentativitäts- und Vergleichsgründen getrennt angegeben.

Die Mittelwerte der Patienten mit IgG-SI (n=52) wurden mit denen ohne IgG-SI (n=18) mittels t-Test verglichen. Bis auf das Proteinurieprofil und den Kreatininwert erwiesen sich die beiden Untergruppen als vergleichbar (p=NS). Der Kreatininwert lag bei der Gruppe mit IgG-SI bei $131,0 \pm 68,8 \text{ } \mu\text{mol/l}$, bei der Gruppe ohne IgG-SI bei $99,2 \pm 31,1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (p=0,003). Die IgG- Ausscheidung betrug $138,5 \pm 160,9 \text{ mg/l}$ bei der Patientengruppe mit, $47,4 \pm 69,7 \text{ mg/l}$ bei der ohne IgG- SI (p=0,013). Die A1-MG- Ausscheidung betrug $35,7 \pm 39,3 \text{ mg/l}$ bei der Gruppe mit und $87,9 \pm 211,4 \text{ mg/l}$ bei der Gruppe ohne IgG-SI (p=0,0001) (Tab.2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika

BenNS: Benigne Nephrosklerose; MesGN: Mesangioproliferative Glomerulonephritis, MemGN: Membranöse Glomerulonephritis; MCN: Minimal change Nephritis

	Alle Patienten (n=70)		Patienten mit IgG-SI (n=52)	
	Mittelwert (Spannweite)	Prozent	Mittelwert (Spannweite)	Prozent
Durchschnittliche Beobachtungszeit (Jahre)	4,6 ± 2,4 (1-10)		4,3 ± 2,2 (1-10)	
Alter (Jahre)	42,4 ± 14,1 (19-97)		42,7 ± 12,6 (19-72)	
Männliches Geschlecht	49	70%	35	67,3%
Systolischer Blutdruckwert (mmHg)	138,0 ± 14,4 (110-180)		139,4 ± 13,8 (110-180)	
Diastolischer Blutdruckwert (mmHg)	82,1 ± 11,5 (60-110)		82,8 ± 11,4 (60-110)	
Histologische Diagnosen				
BenNS	12	17,1%	9	17,3%
MesGN	38	54,3%	30	57,7%
MemGN	6	8,6%	4	7,7%
MCN	14	20,0%	9	17,3%
Proteinurie (g/d)	4,8 ± 6,1 (0,1-42,3)		5,5 ± 6,8 (0,2-42,3)	
Urinproteinprofil (mg/l)				
Albumin	1657,9 ± 1663,5 (7,1-6500,0)		1836,4 ± 1672,0 (7,1-6500,0)	
IgG	115,1 ± 148,1 (0,0-852,0)		138,5 ± 160,9 (3,0-852,0)	
α ₁ -Mikroglobulin	49,2 ± 112,6 (4,0-737,0)		35,7 ± 39,3 (4,0-172,0)	
Kreatinin im Serum (µmol/l)	122,8 ± 62,7 (41-297)		131,0 ± 68,8 (41-297)	
Kreatinin- Clearance (ml/min)	108,5 ± 40,5 (21,5-203,0)		85,9 ± 38,5 (21,5-203,0)	
IgG- Selektivitätsindex	-		0,51 ± 0,83 (0,08-5,72)	

5.2 Beobachtungszeit

Der Zeitraum, in dem bei den Patienten ambulante Nachuntersuchungen erfolgten, lag zwischen 12 und 115 Monaten. Durchschnittlich kamen die Patienten $4,6 \pm 2,4$ Jahre ($n=70$) zur Kontrolle in die Ambulanzsprechstunde. Den Studienendpunkt erreichten 15 Patienten (21,4%).

In Abb. 1 sind die individuellen Nachbeobachtungszeiträume der Patienten dargestellt. Abb. 2 zeigt eine Auswertung derjenigen Patienten, die keine Niereninsuffizienz entwickelten oder den alternativen Endpunkt nicht erreichten. Durchschnittlich lag der Beobachtungszeitraum in dieser Subgruppe bei $4,9 \pm 2,2$ Jahren ($n=55$) und unterschied sich nicht signifikant von derjenigen der Gesamtgruppe.

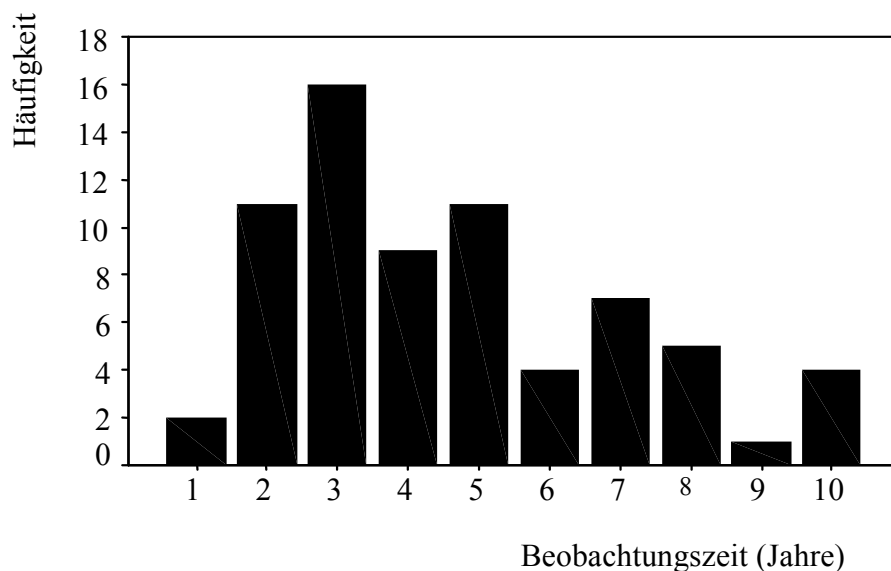


Abb. 1: Beobachtungszeit aller Patienten nach Studieneinschluss, unabhängig vom Eintreten eines Endpunktes ($n = 70$).

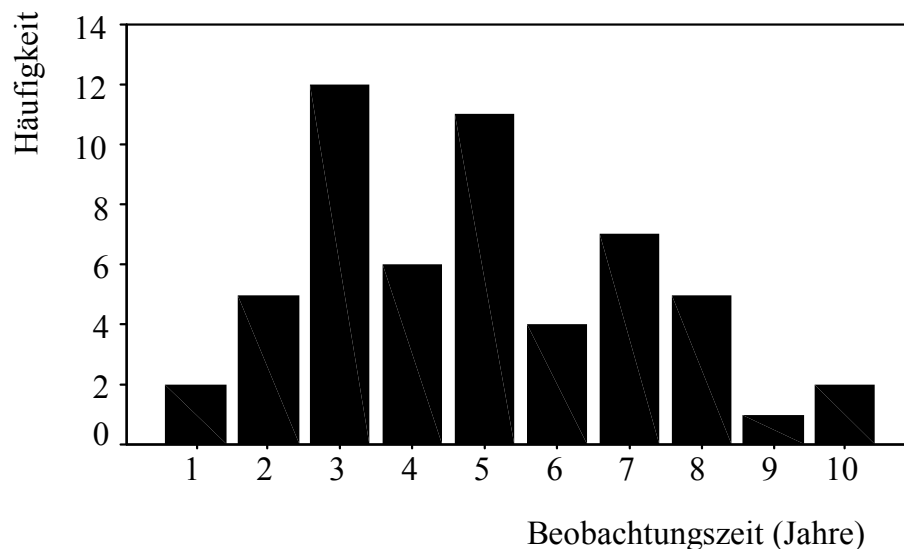


Abb. 2: Beobachtungszeit der Patienten nach Studieneinschluss, die keinen Endpunkt erreichten (n = 55).

5.3 Terminale Niereninsuffizienz als Endpunkt

Nach $3,7 \pm 2,7$ Jahren erreichten 15 Patienten einen der beiden Endpunkte. Bei 13 Patienten kam es zum Anstieg des Serum- Kreatinins auf das Doppelte des Ausgangswertes, wobei 4 dieser Patienten daraufhin einer apparativen Nierenersatztherapie zugeführt wurden. Bei 2 Patienten entstand die Notwendigkeit einer apparativen Nierenersatztherapie ohne dass der Serum- Kreatinin- Wert sich verdoppelte. Bei 87% der Patienten, die einen der beiden Endpunkte erreichten, erfolgte dies in den ersten vier Jahren. Die Hälfte (50%) der beobachteten Endpunkte trat vor Ablauf von 34 Monaten ein (Median). Abbildung 3 zeigt die Abhängigkeit des Endpunktes von der Zeit.

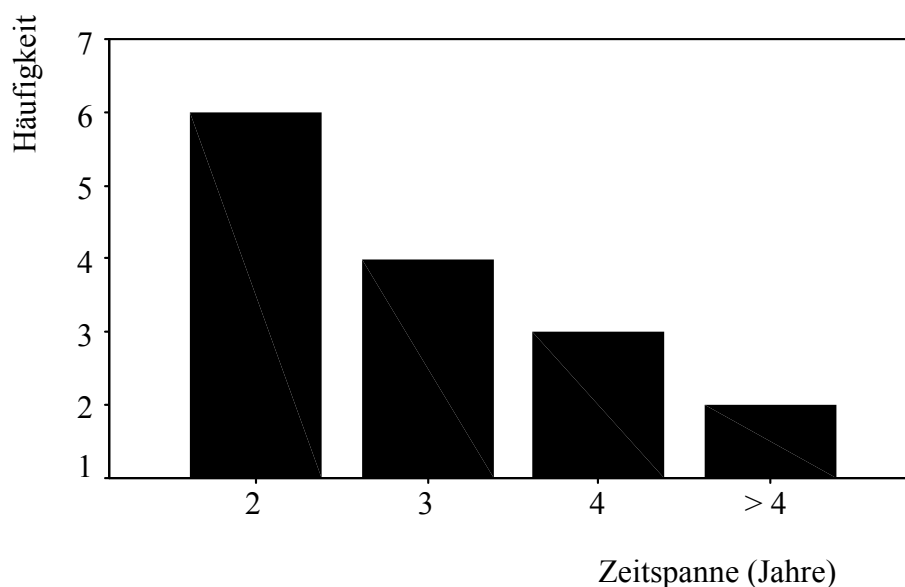


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Zeitspanne bis zum Endpunkt in Jahren (n = 15)

5.4 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $42,4 \pm 14,1$ Jahre (19 – 97 Jahre) bei einem Geschlechtsverhältnis m : w von 1 : 0,43 (49 männliche [70%] und 21 weibliche [30%] Patienten).

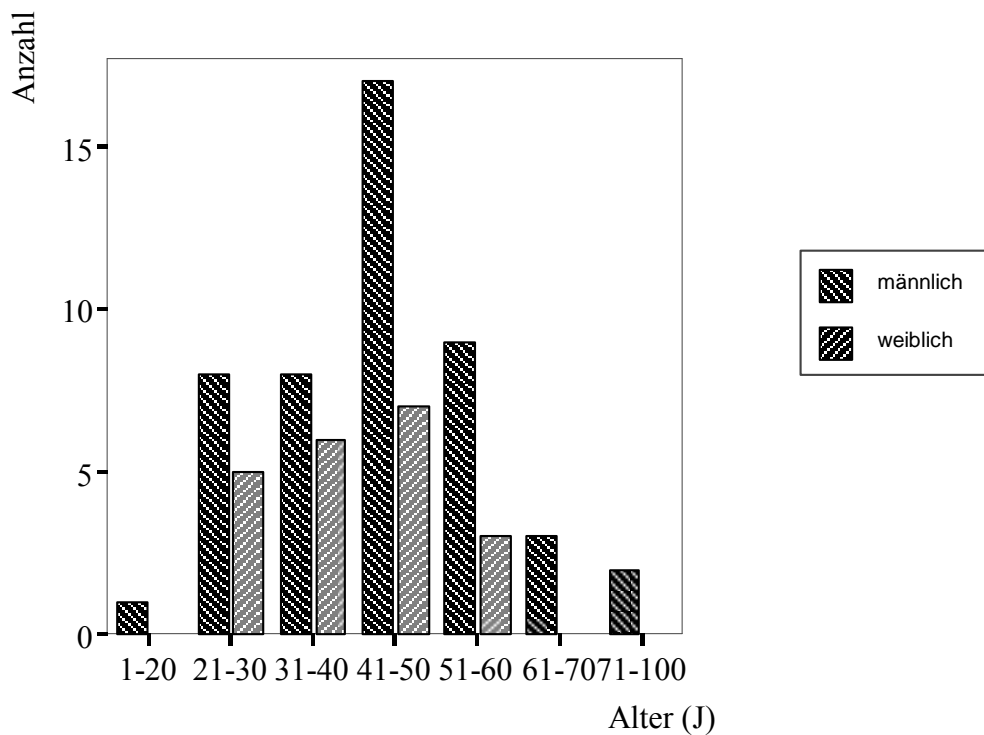


Abb. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung

In allen Altersgruppen waren mehr Männer als Frauen betroffen.
Der Erkrankungsgipfel lag im Mittel bei 43 Jahren.

5.5 Vergleich der Diagnosegruppen der renalen Erkrankung

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Blutdruck, Proteinurie und Serum- Kreatinin bei den Diagnosegruppen

BenNS: Benigne Nephrosklerose; MesGN: Mesangioproliferative Glomerulonephritis; MemGN: Membranöse Glomerulonephritis; MCN: Minimal change Nephritis

	BenNS	MesGN	MemGN	MCN
RR syst (mmHg)	146,3 ± 18,7	137,0 ± 11,9	143,3 ± 10,8	133,2 ± 16,0
RR diast (mmHg)	87,9 ± 9,6	80,3 ± 12,7	84,2 ± 10,2	81,1 ± 9,0
Krea (µmol/l)	140,5 ± 74,1	122,4 ± 56,3	150,5 ± 102,8	96,8 ± 41,8
Krea-Cl (ml/min)	92,0 ± 50,5	92,2 ± 40,7	81,7 ± 40,4	94,2 ± 30,1
Prot (g/d)	2,59 ± 2,00	5,04 ± 7,45	5,80 ± 4,45	5,79 ± 4,97

Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks betrug bei den 70 Patienten $138,4 \pm 14,4$ mm Hg (110 bis 180 mmHg); diastolisch wurde ein Mittelwert von $82,1 \pm 11,5$ mmHg gemessen (60 bis 110 mmHg). Der Anteil der Patienten mit einem Blutdruck über 140/90 mmHg betrug 35,7%.

Die systolischen und diastolischen Mittelwerte in den verschiedenen Diagnosegruppen gehen aus Tabelle 3 hervor. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des diastolischen Blutdrucks. Der systolische Blutdruck der Patienten mit MCN war mit 133,2 mmHg am niedrigsten und unterschied sich signifikant ($p < 0,05$) von dem Wert der Patienten mit BenNS (systolischer Blutdruck 146,3 mmHg).

Der mittlere Kreatininwert im Serum aller Patienten betrug $122,8 \pm 62,7$ µmol/l. Mit Ausnahme des Wertes der Patienten mit einer minimal- change- Glomerulonephritis von $96,8 \pm 41,8$ µmol/l befanden sich alle Kreatininmittelwerte oberhalb der Normgrenze für Männer von 104, bzw. für Frauen von 96 µmol/l. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Der Mittelwert der Kreatinin- Clearance betrug $91,1 \pm 40,7$ ml/min (21,5 bis 203,0 ml/min). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Der Mittelwert der Proteinurie bei allen Patienten betrug $4,8 \pm 6,1$ g/24h (0,1 bis 42,3 g/24h). Mit Ausnahme der Patienten mit benigner Nephrosklerose lagen alle Mittelwerte der Proteinurie über 3,5 g/d. Die Proteinurie in der Gruppe benigne Nephrosklerose war durchschnittlich um die Hälfte niedriger als in den anderen Gruppen. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

5.6 **Urinproteine**

Der Mittelwert der Albuminurie betrug $1657,9 \pm 1663,5$ mg/l. Innerhalb der histologisch verifizierten Glomerulonephritiden ging vor allem die membranöse Glomerulonephritis, gefolgt von der minimal change Nephritis mit einer hohen Albuminurie einher ($3392,3 \pm 2883,7$ mg/l bzw. $2095,7 \pm 1879,4$ mg/l). Bezüglich der Albuminurie unterschied sich erstere von den weiteren Diagnosegruppen (benigne Nephrosklerose und mesangioproliferative Glomerulonephritis) signifikant. Die Albuminurie betrug bei Patienten mit benigner Nephrosklerose $1142,3$ mg/l, bei denen mit einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis $1385,6$ mg/l.

Alle Patienten zeigten eine mittlere IgG- Makroglobulinurie von $115,1 \pm 148,1$ mg/l. Die membranöse Glomerulonephritis wies erhöhte Werte einer IgG- Ausscheidung auf ($248,6 \pm 313,4$ mg/l). Der Unterschied betrug 142%. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p < 0,05$).

Die α_1 - Mikroglobulinurie betrug $49,2 \pm 112,6$ mg/l. Die benigne Nephrosklerose zeigte mit $99,1 \pm 207,2$ mg/l eine ausgeprägte α_1 - Mikroglobulinurie. Allerdings war der Unterschied zu den anderen Diagnosegruppen nicht signifikant.

Bei den 52 Patienten, die für die Berechnung des IgG- Selektivitätsindex zur Verfügung standen, belief sich der Gesamtwert auf $0,50 \pm 0,83$. Der IgG- Selektivitätsindex war nicht signifikant unterschiedlich, obgleich die minimal change Nephritis ($1,00 \pm 1,83$) und die membranöse Glomerulonephritis ($0,85 \pm 1,06$) höhere Werte aufwiesen als Patienten mit einer benignen Nephrosklerose ($0,39 \pm 0,22$) und einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis ($0,35 \pm 0,21$).

Weitere Werte zum Urinproteinprofil finden sich in der Tabelle 4; die Abbildungen 5-7 zeigen eine grafische Darstellung.

Tabelle 4: Urinproteine bei den glomerulären Erkrankungen

		BenNS	MesGN	MemGN	MCN
Albumin (mg/l)	Mittelwert	1142,3	1385,6	3392,3	2095,7
	Standardabweichung	1218,6	1277,2	2883,7	1879,4
	Median	706,5	995,0	3170,0	1490,0
	25. Perzentile	222,3	557,0	1070,0	830,0
	Tukey- Angelpunkte				
	75. Perzentile	1565,0	1790,0	6420,0	3360,0
	Tukey- Angelpunkte				
	Minimum	14,9	83,3	23,9	7,1
	Maximum	4090,0	5500,0	6500,0	5910,0
IgG - Makroglobulin (mg/l)	Mittelwert	107,5	96,9	248,6	113,7
	Standardabweichung	148,0	109,6	313,4	129,1
	Median	55,9	45,5	152,0	80,3
	25. Perzentile	6,5	27,0	27,5	10,0
	Tukey- Angelpunkte				
	75. Perzentile	139,5	153,0	298,0	113,0
	Tukey- Angelpunkte				
	Minimum	0,0	10,0	10,0	3,0
	Maximum	504,0	412,0	852,0	352,0
α_1 - Mikroglobulin (mg/l)	Mittelwert	99,1	39,5	43,3	35,1
	Standardabweichung	207,2	97,0	26,7	34,2
	Median	23,7	13,2	51,6	25,5
	25. Perzentile	5,5	7,9	13,2	6,3
	Tukey- Angelpunkte				
	75. Perzentile	78,9	31,6	62,9	41,3
	Tukey- Angelpunkte				
	Minimum	4,0	4,3	9,3	4,0
	Maximum	737,0	589,0	71,1	97,4

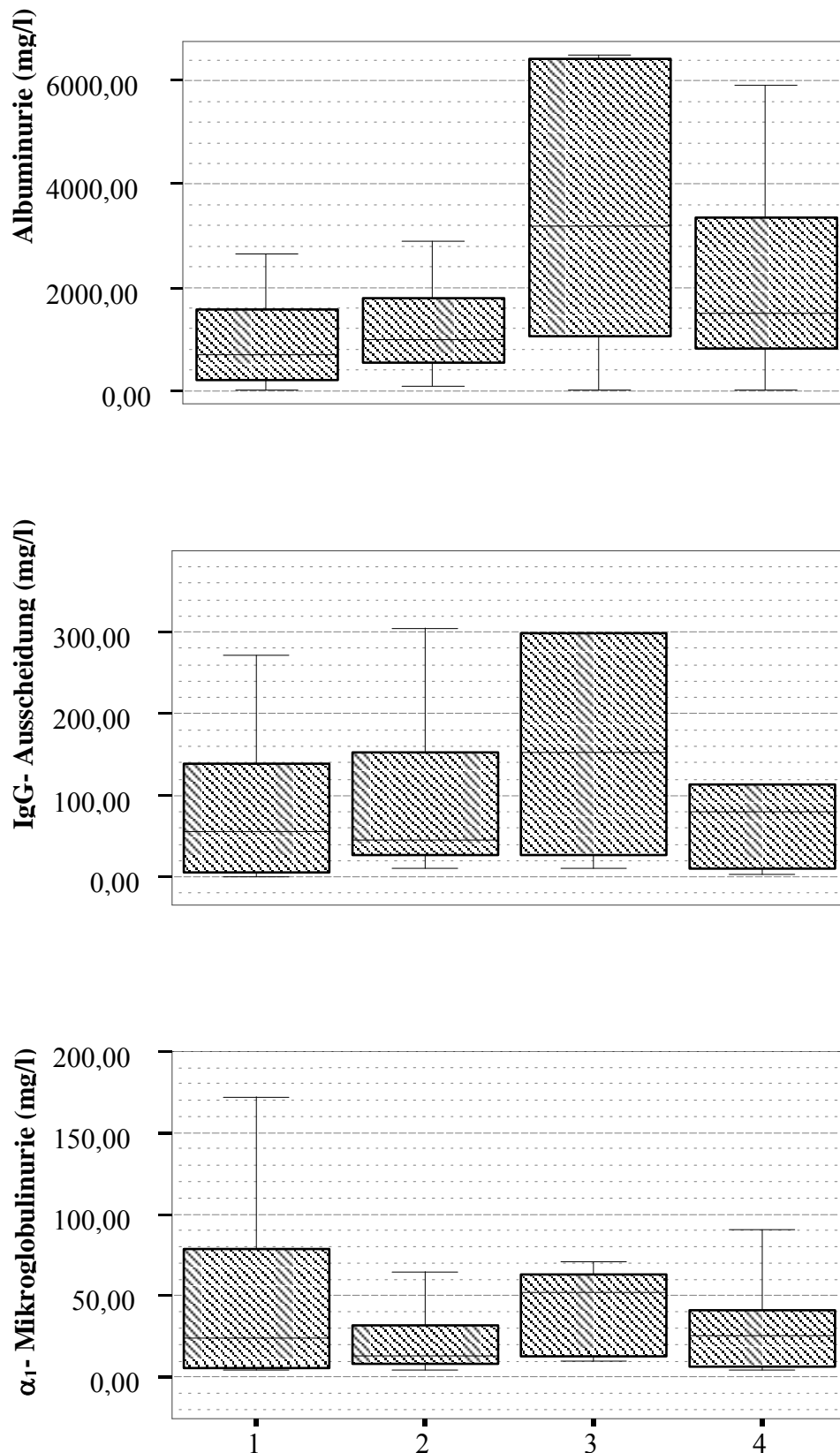


Abb. 5-7: Proteinurie bei den glomerulären Erkrankungen; Verteilung nach Median, 25. und 75. Perzentile (Tukey- Angelpunkte), Minimum und Maximum (ohne Extremwerte); Diagnose 1: Benigne Nephrosklerose; 2: Mesangioproliferative Glomerulonephritis, 3: Membranöse Glomerulonephritis, 4: Minimal change Nephritis

5.7 Verlauf und Prognose

5.7.1 Charakteristika der Patienten, die einen Endpunkt erreichten / Progredienzprädiktoren

Die Patienten, die einen Endpunkt erreichten, unterschieden sich von den übrigen Patienten nur bezüglich des Serum- Kreatinin- Spiegels (Ausgangswert: $168,7 \pm 76,6 \mu\text{mol/l}$ vs. $110,3 \pm 52,5 \mu\text{mol/l}$) und der Kreatinin- Clearance (Ausgangswert: $65,8 \pm 35,8 \text{ ml/min}$ vs. $98,8 \pm 38,3 \text{ ml/min}$) signifikant.

Einen Vergleich der beiden Patientengruppen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Charakteristika von Patienten mit und ohne Endpunkt

	Endpunkt erreicht	Endpunkt nicht erreicht	P
RR syst (mmHg)	$143,7 \pm 14,6$	$136,9 \pm 14,2$	0,109
RR diast (mmHg)	$85,3 \pm 12,0$	$81,2 \pm 11,3$	0,222
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$168,7 \pm 76,6$	$110,3 \pm 52,5$	0,012
Kreatinin- Clearance (ml/min)	$65,77 \pm 35,83$	$98,77 \pm 38,32$	0,004
Proteinurie (g/d)	$5,7 \pm 4,7$	$4,6 \pm 6,5$	0,548
Albuminurie (mg/l)	$1813,5 \pm 1511,5$	$1615,5 \pm 1713,1$	0,686
A1- MG (mg/l)	$44,7 \pm 43,1$	$50,4 \pm 125,4$	0,864
IgG (mg/l)	$138,2 \pm 110,4$	$108,8 \pm 157,1$	0,500
IgG- Selektivitätsindex (IgG- SI)	$0,40 \pm 0,15$	$0,54 \pm 0,94$	0,607

5.7.2 Überlebensanalyse nach Kaplan- Meier

Nach zwei Jahren hatten sechs Patienten eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt. Nach zehn Jahren waren dies 15 Patienten, der Mittelwert betrug $3,7 \pm 2,7$ Jahre (siehe Kapitel 5.3).

Der Einfluss der einzelnen Parameter auf diesen Verlauf wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier- Schätzung untersucht. Da im zehnten Beobachtungsjahr überdurchschnittlich viele Patienten den Endpunkt erreichten, während kein Patient als zensierte Beobachtung ausgeschieden war, wurde die Überlebensanalyse nach Kaplan- Meier nur an Hand der Werte von 66 Patienten durchgeführt, um das Ergebnis nicht zu verfälschen. Diese 66 Patienten waren bis 9 Jahre beobachtet worden.

In Tabelle 6 ist der Einfluss verschiedener Variablen auf die mittlere Zeitspanne bis zum Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz und die kumulative Wahrscheinlichkeit, während

der ersten vier Beobachtungsjahre keine terminale Niereninsuffizienz zu erreichen, dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Kaplan- Meier- Schätzung für die Zeitdauer bis ein Patient eine terminale Niereninsuffizienz erreicht. Die Signifikanzen sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

IgG-SI: IgG- Selektivitätsindex

Variable	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse	Kumulative Wahrscheinlichkeit in 4 Jahren keine terminale Niereninsuffizienz zu erreichen	Mittlere Zeitspanne bis zum Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (Jahre)
Diagnose	66	13		
BenNS	11	1	$0,83 \pm 0,15$	$8,2 \pm 0,8$
MesGN	36	9	$0,71 \pm 0,08$	$6,5 \pm 0,4$
MemGN	6	2	$0,67 \pm 0,19$	$4,8 \pm 0,7$
MCN	13	1	$0,92 \pm 0,07$	$7,5 \pm 0,4$
RR syst	66	13		
< 140 mmHg	26	3	$0,86 \pm 0,08$	$7,3 \pm 0,4$
≥ 140 mmHg	40	10	$0,71 \pm 0,08$	$7,2 \pm 0,5$
RR diast	66	13		
< 90 mmHg	43	7	$0,80 \pm 0,07$	$7,0 \pm 0,3$
≥ 90 mmHg	23	6	$0,71 \pm 0,10$	$7,1 \pm 0,6$
Krea	66	13		
≤ 100 µmol/l	32	3	$0,90 \pm 0,05$	$7,4 \pm 0,3$
> 100 µmol/l	34	10	$0,66 \pm 0,09$	$7,0 \pm 0,5$
Krea- Clearance	66	13		
< 90 ml/min	30	9	$0,64 \pm 0,10$	$6,9 \pm 0,6$
≥ 90 ml/min	36	4	$0,88 \pm 0,06$	$7,3 \pm 0,3$
Prot	66	13		
< 3,5 g/d	37	6	$0,80 \pm 0,07$	$7,8 \pm 0,4$
≥ 3,5 g/d	29	7	$0,73 \pm 0,09$	$6,6 \pm 0,5$
Alb	66	13		
≤ 1100 mg/l	32	5	$0,80 \pm 0,08$	$7,8 \pm 0,5$
> 1100 mg/l	34	8	$0,74 \pm 0,08$	$6,6 \pm 0,4$
A1-MG	66	13		
≤ 16 mg/l	32	3	$0,90 \pm 0,06$	$7,5 \pm 0,3$
> 16 mg/l	34	10	$0,63 \pm 0,10$	$6,8 \pm 0,6$
IgG	66	13		
≤ 65 mg/l	36	4	$0,87 \pm 0,06$	$8,2 \pm 0,4$
> 65 mg/l	30	9	$0,65 \pm 0,10$	$6,2 \pm 0,5$
IgG-SI	62	12		
≤ 0,32	27	3	$0,88 \pm 0,06$	$7,3 \pm 0,4$
> 0,32	25	9	$0,55 \pm 0,12$	$5,8 \pm 0,6$

Signifikant erwiesen sich die Variablen A1- MG-, IgG- Ausscheidung und der IgG- Selektivitätsindex als Einflussfaktoren für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.

Bezüglich des Kreatinin- Wertes wurden die Patienten in zwei Gruppen an Hand des Medians bei 100 $\mu\text{mol/l}$ eingeteilt. Hier zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied; die Signifikanzschwelle wurde nur geringfügig verfehlt und lieferte einen Hinweis auf einen möglichen Unterschied.

Für die Kreatinin- Clearance wurden weitere Berechnungen der Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz für verschiedene Schwellenwerte durchgeführt. Dabei zeigten sich ab einem Trennwert von 60 ml/min signifikante Unterschiede in den Patientengruppen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Ergebnisse der Kaplan- Meier- Schätzung für die Zeitdauer bis zur terminalen Niereninsuffizienz bei verschiedenen Trennwerten für die Kreatinin- Clearance.

Krea- Clearance	Kumulative Wahrscheinlichkeit in 4 Jahren keine terminale Niereninsuffizienz zu erreichen	Mittlere Zeitspanne bis zum Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (Jahre)	p- Wert
< 90 ml/min	$0,80 \pm 0,07$	$7,0 \pm 0,3$	0,0746
≥ 90 ml/min	$0,71 \pm 0,10$	$7,1 \pm 0,6$	
< 60 ml/min	$0,45 \pm 0,14$	$6,1 \pm 1,0$	0,0104
≥ 60 ml/min	$0,88 \pm 0,05$	$9,1 \pm 0,4$	
< 50 ml/min	$0,40 \pm 0,15$	$4,2 \pm 0,5$	0,0007
≥ 50 ml/min	$0,88 \pm 0,05$	$9,1 \pm 0,4$	
< 40 ml/min	$0,36 \pm 0,20$	$3,6 \pm 0,5$	0,0065
≥ 40 ml/min	$0,83 \pm 0,06$	$8,8 \pm 0,4$	
<30 ml/min	$0,00 \pm 0,00$	$2,3 \pm 0,3$	0,0001
≥ 30 ml/min	$0,82 \pm 0,06$	$8,7 \pm 0,4$	

Die Tabelle 8 zeigt die p- Werte der Gruppenvergleiche, die Abbildungen 8-11 die graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit, nicht terminal niereninsuffizient zu werden.

Tabelle 8: Einflusswahrscheinlichkeit (p- Wert) zur Kaplan- Meier- Schätzung
Angabe sind die Werte, die eine statistische Signifikanz ergaben bzw. vermuten lassen

	Grenzwert zwischen den Gruppen	p- Wert
Kreatinin im Serum	100 $\mu\text{mol/l}$	0,0561
α_1 - Mikroglobulinurie	16 mg/l	0,0320
IgG- Ausscheidung	65 mg/l	0,0429
IgG- Selektivitätsindex	0,32	0,0288

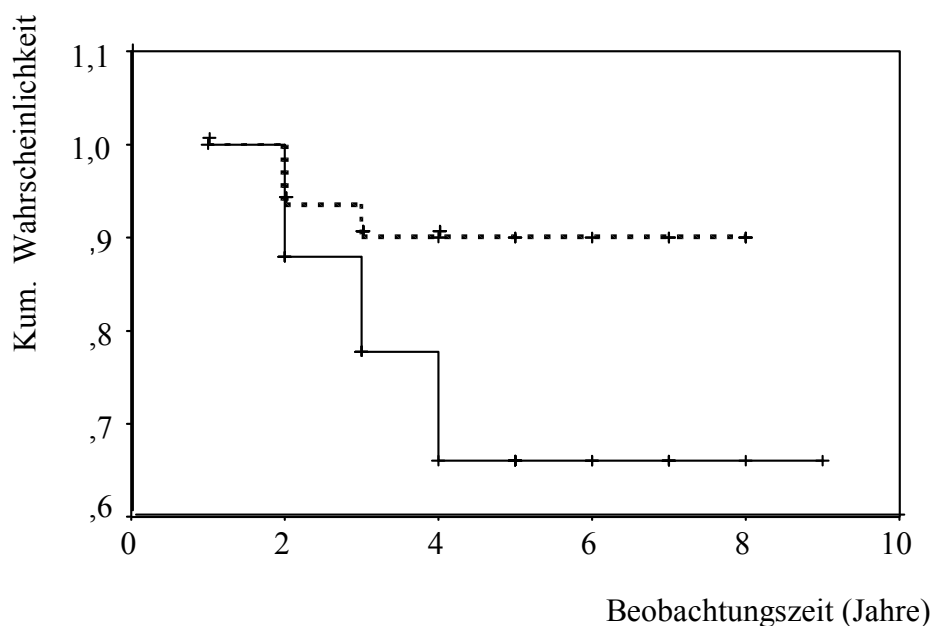


Abb. 8: Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, keinen Endpunkt zu erreichen.

..... : für die Patientengruppe mit Kreatinin $\leq 100 \mu\text{mol/l}$;
 — : für die Patientengruppe mit Kreatinin $> 100 \mu\text{mol/l}$;

Ab dem zweiten Jahr zeigten sich Unterschiede zwischen den Patientengruppen bezüglich der kumulativen Wahrscheinlichkeit, keinen Endpunkt zu erreichen. Patienten mit einem Kreatinin- Wert $\leq 100 \mu\text{mol/l}$ wurden seltener terminal niereninsuffizient. Nach vier Jahren lag die kumulative Wahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe, keinen Endpunkt zu erreichen, bei 90%, dagegen bei 66% für die Patienten, die einen Kreatinin- Wert $> 100 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen. Dieses Verhältnis blieb bis zum neunten Beobachtungsjahr bestehen (Abb.8).

Patienten mit einer Ausscheidung von α_1 - Mikroglobulin $\leq 16 \text{ mg/l}$ hatten nach vier Jahren zu 90% keine terminale Niereninsuffizienz erreicht, während Patienten mit einer Aus-

scheidung von α_1 - Mikroglobulin über 16 mg/l nur zu 63% nicht terminal niereninsuffizient waren (Abb.9).

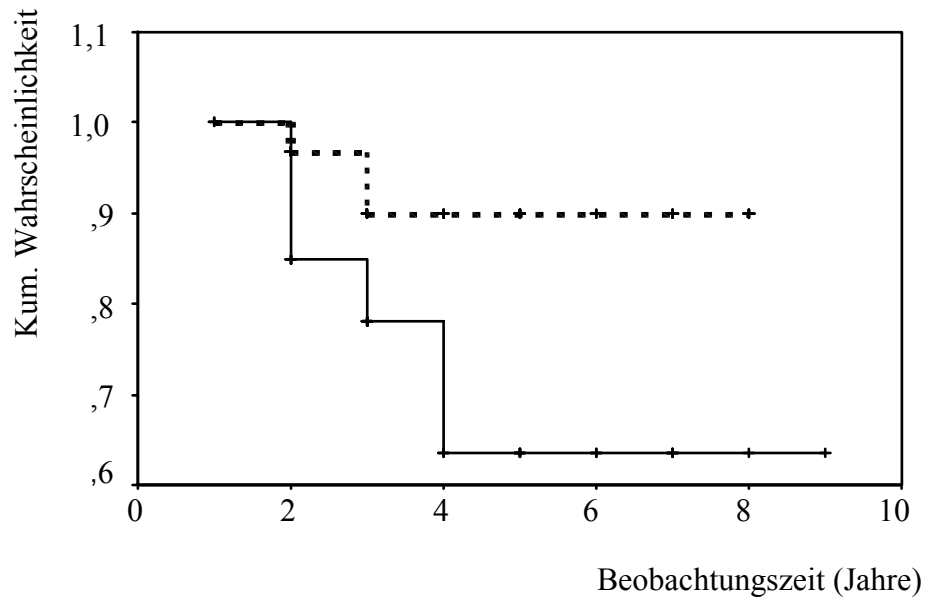


Abb. 9: Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, keinen Endpunkt zu erreichen.
 : für die Patientengruppe mit α_1 - Mikroglobulin ≤ 16 mg/l;
 — : für die Patientengruppe mit α_1 - Mikroglobulin > 16 mg/l;

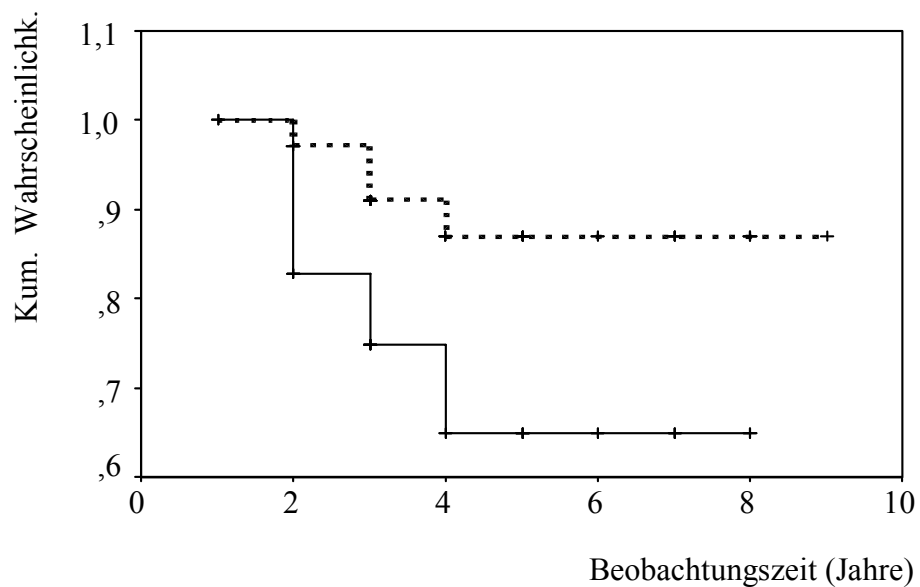


Abb. 10: Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, keinen Endpunkt zu erreichen.
 : für die Patientengruppe mit IgG- Ausscheidung ≤ 65 mg/l;
 — : für die Patientengruppe mit IgG- Ausscheidung > 65 mg/l;

Patienten mit einer Ausscheidung von IgG- Makroglobulin ≤ 65 mg/l hatten nach vier Jahren zu 87% keine terminale Niereninsuffizienz erreicht, während Patienten mit einer Ausschei-

derung von IgG- Makroglobulin über 65 mg/l nur zu 65% nicht terminal niereninsuffizient waren (Abb.10).

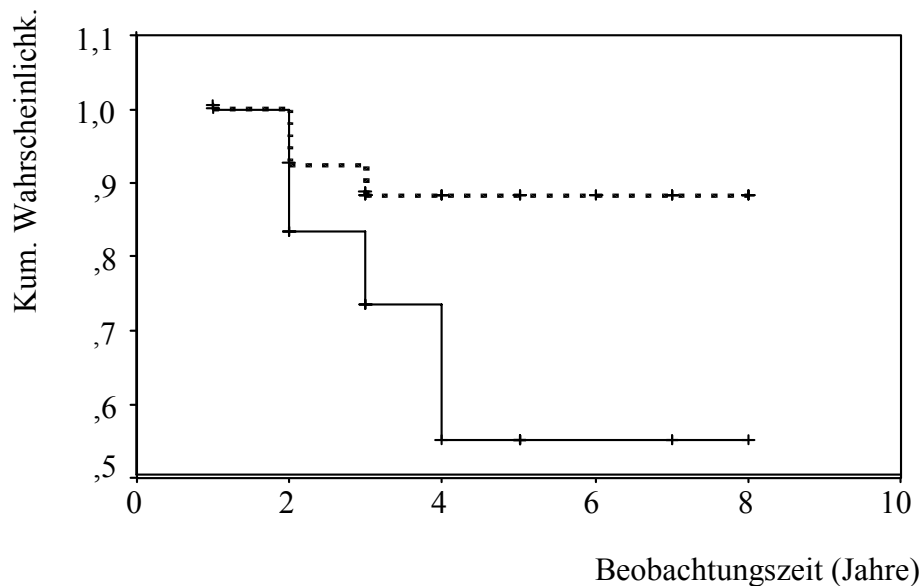


Abb. 11: Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, keinen Endpunkt zu erreichen.

..... : für die Patientengruppe mit IgG- Selektivitätsindex $\leq 0,32$;
 — : für die Patientengruppe mit IgG- Selektivitätsindex $> 0,32$;

Patienten mit einem IgG- Selektivitätsindex $> 0,32$ hatten nach vier Jahren nur zu 55% keine terminale Niereninsuffizienz erreicht, wohingegen Patienten mit einem IgG- Selektivitätsindex $\leq 0,32$ zu 90% keinen Endpunkt erreicht hatten (Abb.11).

5.7.3 Überlebensanalyse nach dem Cox- Regressions- Modell

Beim Einschlussverfahren (Modell 1 und 4) werden alle Variablen gleichberechtigt in das Modell aufgenommen und berücksichtigt.

Bei der Vorwärtsanalyse (Modell 2 und 5) werden schrittweise neue Variablen in das Modell aufgenommen und neu berechnet. Gegebenenfalls wird eine nicht signifikante Variable des Modells entfernt und zu den verbliebenen Variablen die nächste hinzugenommen und auf ihre Signifikanz geprüft. Im Ergebnis kommt es zur Kenntnis derjenigen Variablen, die eine unabhängige Signifikanz beibehalten haben.

Beim Rückwärtsverfahren (Modell 3 und 6) werden alle Variablen in das Modell aufgenommen. Schrittweise werden einzelne Variablen wieder herausgenommen und das Modell neu berechnet. Auch hier kommt es im Ergebnis zur Darstellung derjenigen Variablen, die eine unabhängige Signifikanz beibehalten haben. Idealerweise sollte es sich um die gleichen Variablen wie bei der Vorwärtsanalyse handeln.

Im einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse zu den jeweiligen Modellen:

Modell 1:

Zur Untersuchung, welche unabhängigen Variablen die abhängige Variable Zeitspanne bis zum Eintreten des Endpunktes beeinflussen, wurde das Einschluss- Verfahren für alle Variablen benutzt. Keine der Variablen zeigte eine signifikante Korrelation mit der abhängigen Variable. Die α_1 - Mikroglobulinurie kam mit einem p-Wert von 0,198 der Signifikanzschwelle am nächsten. Dieses Modell mit gleichberechtigter Berücksichtigung aller Variablen war nicht signifikant.

Modell 2 und 3:

Da die niedrige Signifikanz durch die geringe Anzahl von Ereignissen ($n = 15$) bedingt sein kann, wurde eine Vorwärts- und Rückwärtsüberlebensanalyse durchgeführt. Bei dem Untersuchungsansatz mit 70 Patienten wies die α_1 - Mikroglobulinurie eine signifikante Korrelation zur unabhängigen Variable auf (p- Wert: 0,029).

Modell 4:

Bei dem Untersuchungsansatz, der den IgG- SI berücksichtigt ($n = 52$), zeigte keine der Variablen eine signifikante Korrelation mit der abhängigen Variablen. A1-MG verfehlte die Signifikanzschwelle mit einem p-Wert von 0,106.

Modell 5 und 6:

Die α_1 - Mikroglobulinurie zeigte nicht nur im Einschlussverfahren eine wenn auch nicht signifikante Korrelation mit der abhängigen Variablen, sondern erwies sich bei der Vorwärts- und Rückwärtsüberlebensanalyse als diejenige unabhängige Variable, die die Zeitspanne bis zur terminalen Niereninsuffizienz signifikant ($p = 0,029$) beeinflusst.

Tabelle 9: p-Werte der Variablen mit der größten Signifikanz in den einzelnen Modellen bei Cox-Regression

	Ausgewählte Variable	p-Wert
Modell 1	A1-MG	0,198
Modell 2 und 3	A1-MG	0,029
Modell 4	A1-MG	0,106
Modell 5 und 6	A1-MG	0,029

6. Diskussion

6.1 *Bedeutung von Progredivenzfaktoren für die Klinik*

Viele Nierenerkrankungen münden in die chronische Niereninsuffizienz ein, die häufig zu terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflicht führt. Ungefähr zwei Drittel der Dialysepatienten verlieren ihre Nierenfunktion irreversibel [Remuzzi et al 2004].

Mit einer Neuerkrankungsrate von 174 pmp der Patienten, die erstmals in die chronische Nierenersatztherapie aufgenommen wurden, scheint in Deutschland ein Scheitelpunkt erreicht zu sein. [Frei und Schober- Halstenberg 2004, Boulware et al 2003]. Deutschland gehört damit zu den Staaten, die eine sehr hohe Inzidenz (>170 pmp) aufweisen. Die drei Staaten mit der höchsten Inzidenz sind Taiwan (365 pmp), USA (336 pmp) und Japan (254 pmp). Auch in den USA stabilisiert sich die Inzidenz seit ihrem Gipfel 1996. Dies kann auf die verbesserte Therapie mit ACE- Hemmern, Angiotensin II- Rezeptor- Blockern und blutdrucksenkender Medikation zurückgeführt werden. Jedoch steigt die Prävalenz weiter an. Die niedrigsten Neuerkrankungsraten sind auf den Philippinen, in Bangladesch und Russland (6-53 pmp) zu finden [United States Renal Data System 2004].

Die terminale Niereninsuffizienz geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität und mit großen Einbußen der Lebensqualität einher [Frei und Schober- Halstenberg 2004, Boulware et al 2003]. Fortschreitender Nierenfunktionsverlust sollte durch eine frühzeitige Therapie verhindert bzw. verlangsamt werden. Dies kommt nicht nur dem Patienten zu Gute, sondern betrifft das Gesundheitssystem insgesamt, da die teure Nierenersatztherapie eine wesentliche ökonomische Komponente darstellt.

Für den kontinuierlichen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht:

- Intraglomeruläre Hypertonie und Hypertrophie [Remuzzi et al 2004, Brenner et al 1982, Campbell et al 2002, Ruggerenti et al 1998, Fogo A 2000, Chelliah et al 2002]
- Systemische Hypertonie [Beukhof et al 1986, D'Amico et al 1986, Droz et al 1984, Bogenschütz et al 1990, Alamartine et al 1991, Yagame et al 1996, Radford et al 1997, Haas 1997, Donadio et al 1994, Packham et al 1996, Frimat et al 1997, Kobayashi et al 1997, Vleming et al 1998, Freese et al 1998]
- Eiweißzufuhr [Brenner 1983]

- Hyperlipidämie und Dyslipoproteinämie [Samuelsson et al 1997, Attman et al 1993, Moorhead et al 1982, Keane et al 1990, Maschio et al 1991, Cappelli et al 1992, Samuelsson et al 1993, Zandi-Nejad et al 2004, Kees-Folts et al 1994, Kamijo et al 2002, Thomas et al 2002]
- Proteinurie [D'Amico et al 1986, Beukhof et al 1986, Droz et al 1984, Bogenschütz et al 1990, Alamartine et al 1991, Yagame et al 1996, Radford et al 1997, Haas 1997, Donadio et al 1994, Packham et al 1996, Frimat et al 1997, Kobayashi et al 1997, Vleming et al 1998, Freese et al 1998]
- Metabolische Azidose [Falkenhain et al 2003]
- Tubulointerstitielle Veränderungen [D'Amico et al 1986, Beukhof et al 1986, Bogenschütz et al 1990, Alamartine et al 1991, Packham et al 1996, Frimat et al 1997, Freese et al 1998, Ibels und Györz 1994, Katafuchi et al 1994, Okada et al 1992]
- Rauchen [Orth 2002, Pinto-Sietsma et al 2000, Odoni et al 2002]

Kontrovers wird diskutiert, ob auch Eisenüberladung [Zandi-Nejad et al 2004, Harris et al 1994, Harris et al 1995, Alfrey 1992, Nankivell und Harris 1995] und Urämiotoxine [Kang et al 2002, Watanabe et al 2002] die glomeruläre Filtrationsrate beeinträchtigen.

Einige dieser Faktoren werden derzeit untersucht, ob sie nicht nur zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen, sondern auch als Vorhersagewerte für die Prognose renaler Erkrankungen, speziell der Glomerulonephritiden, geeignet sind. Leicht bestimmbarer klinischer Parameter und Laborwerten wie der Proteinurie kommt dabei eine wesentliche Bedeutung zu. Auch der eingeschränkten Nierenfunktion, die durch den Kreatinin- Wert, besser durch die Kreatinin- Clearance, erfasst wird, wird diesbezüglich eine wichtige Rolle zugesprochen [D'Amico et al 1986, Beukhof et al 1986, Droz et al 1984, Bogenschütz et al 1990, Alamartine et al 1991, Yagame et al 1996, Radford et al 1997, Haas 1997, Donadio et al 1994, Packham et al 1996, Frimat et al 1997, Kobayashi et al 1997, Vleming et al 1998, Freese et al 1998, Johnston et al 1992, Ibels und Györz 1994, Katafuchi et al 1994, Koyama et al 1997].

Weitere mögliche Vorhersagewerte sind ein fortgeschrittenes Alter [D'Amico et al 1986, Droz et al 1984, Bogenschütz et al 1990, Johnston et al 1992, Ibels und Györz 1994, Packham et al 1996], Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht [Droz et al 1984], sowie das Fehlen einer Makrohämaturie in der Krankengeschichte [D'Amico et al 1986, Beukhof et al

1986, Droz et al 1984, Ibels und Györz 1994, Katafuchi et al 1994, Haas 1997, Frimat et al 1997, Vleming et al 1998].

Durch die Progredienzabschätzung will man erreichen, dass frühzeitig die für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapie begonnen wird, um die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zu vermeiden.

6.2 Bedeutung einzelner Faktoren

In den letzten Jahren wurden viele Studien veröffentlicht mit der Zielsetzung, den Krankheitsverlauf bereits zu Beginn der Erkrankung oder zum Zeitpunkt der Biopsie abschätzen zu können. Die meisten Untersuchungen erfolgten bei der IgA- Nephritis, die weltweit die verbreitetste Glomerulonephritisform ist. Außerdem erkrankten daran im Vergleich zu anderen Glomerulonephritiden mehr jüngere Menschen [Feehally 2001]. Somit ist die Prognoseabschätzung bei dieser Erkrankung besonders wichtig. D'Amico [2000] hat die 30 validesten Studien, die sich mit dieser Thematik befassen, verglichen und die untersuchten Prädiktoren klassifiziert:

Serum- Kreatinin, Proteinurie, globale und/oder segmentale Glomerulosklerose und/oder tubulointerstitielle Schäden, glomeruläre und tubulointerstitielle Schäden oder Klasse IV und V – nach Lee [1982] bzw. Haas [1997] erwiesen sich in beinahe allen Studien als signifikante Vorhersagewerte für die terminale Niereninsuffizienz. Auch unter Anwendung von multivariaten Analysen behielten sie ihre Bedeutung.

Von mittlerer Vorhersagekraft zeigten sich arterieller Bluthochdruck und merkliche extrakapilläre Proliferation.

Von geringer Bedeutung für die Prognoseabschätzung waren nach diesen Untersuchungen ein fortgeschrittenes Alter, Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht, Fehlen von Makrohämaturie in der Krankengeschichte, diffuse mesangiale Zellvermehrung, ausgeprägte arterielle Hyalinose und ausgedehnte IgA- Depots in den Wänden der peripheren Kapillarschlingen.

Die Faktoren, die mit größter Übereinstimmung die Prognose bestimmen, sind offensichtlich nicht spezifisch für die IgA- Nephritis. Dazu gehören das Ausmaß der Proteinurie, der arterielle Bluthochdruck, das Vorliegen einer renalen Funktionsverschlechterung und das Ausmaß der Glomerulosklerose und tubulointerstitiellen Fibrose [D'Amico 2000].

Diese Studien waren als retrospektive Analysen großer Kohorten von Patienten angelegt. Endpunkt stellte das terminale Nierenversagen dar [D'Amico 2000].

Dies war auch die Grundlage der vorliegenden Verlaufsbeobachtung von 70 Patienten der Medizinischen Klinik der FSU Jena. Mit unterschiedlichen Methoden sollte der Einfluss einzelner Faktoren auf die Nierenfunktion überprüft werden:

- a) Zunächst wurde untersucht, ob Patienten, die terminal niereninsuffizient wurden, andere Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie aufwiesen als die üb-

rigen Patienten. Es zeigte sich ein signifikant höherer Serum- Kreatinin- Wert sowie eine niedrigere Clearance bei den Patienten, die den Endpunkt erreichten.

- b) Mit Hilfe der Überlebensanalyse nach Kaplan- Meier wurden die mittlere Zeitspanne bis zum Eintreffen des Endpunktes sowie kumulierte Wahrscheinlichkeiten, innerhalb von zwei, drei oder vier Jahren nicht niereninsuffizient zu werden, berechnet. Für Patienten mit niedriger α_1 - Mikroglobulinurie, IgG- Makroglobulinurie oder niedrigem IgG- SI errechneten sich signifikant bessere Werte. Auch bei Patienten mit niedrigem Kreatinin zeigte sich eine bessere Prognose, obgleich die Signifikanzschwelle geringfügig verfehlt wurde.
- c) Durch die Cox- Regression sollte ermittelt werden, welcher der Faktoren den Krankheitsverlauf bestimmt. Als abhängige Variable wurde die Zeit bis zum Endpunkt definiert. Dabei zeigte sich in den Modellen 2, 3 sowie 5 und 6 die α_1 - Mikroglobulinurie als wichtigste Variable. Die Beeinflussung der Zeitspanne durch diese Variable stellte sich als signifikant dar. In den Modellen 1 und 4 konnte keine signifikante Beeinflussung festgestellt werden. Die α_1 - Mikroglobulinurie hatte hier jeweils den niedrigsten p- Wert.

Somit erwies sich in dieser Untersuchung die α_1 - Mikroglobulinurie als der Parameter, der die Prognose am genauesten bestimmte. Aber auch die IgG- Makroglobulinurie und der IgG- SI zeigten signifikante Korrelationen zur Zeit bis zum Eintreffen des Endpunktes. Ob sie aber einzeln eine große Vorhersagekraft haben, ist zweifelhaft, da sie ihre Bedeutung bei der Cox- Regression nicht beibehielten.

Da bei Studien, die als Endpunkt das terminale Nierenversagen wählen, Patienten mit mildem Verlauf häufig vorzeitig aus der Untersuchung ausscheiden, kann dadurch nur die Prognose derjenigen abgeschätzt werden, die bereits zu Beginn eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen. Bartosik et al [2001] untersuchten die Korrelation der identifizierten Vorhersagewerte mit der Rate des Nierenfunktionsverlustes bei Patienten mit IgA- Nephritis, gemessen an Hand des Abfalls der Kreatinin-Clearance. Dadurch soll die Prognose bereits in einem frühen Krankheitsstadium gestellt werden können.

Mit Hilfe einer Kohorte von 298 Patienten, die mindestens 12 Monate, im Mittel 70 Monate, beobachtet wurden, wurden prognostische Faktoren gesucht, die sowohl nach univariater als auch schrittweiser multivariater linearer Regression mit dem Abfall der Kreatinin-Clearance eine signifikante Korrelation aufwiesen. Zwei Parameter erfüllten diese Kriterien, die Proteinurie und der Blutdruck.

Allerdings räumten auch Bartosik et al [2001] ein, dass auf Grund des Einschlusskriteriums „Nierenbiopsie“ sowohl Patienten mit milden Krankheitsformen als auch Patienten mit Kontraindikationen zur Nierenbiopsie in der Studie unterrepräsentiert waren.

Dennoch stellt diese Studie einen wesentlichen Beitrag zur Prognoseabschätzung von Patienten mit IgA- Nephritis dar. Viele Patienten mit relativ geringem Risiko einer Verschlechterung werden in zunehmendem Maß mit ACE- Hemmern und anderen Medikamenten therapiert. Verglichen mit der enormen sozialen und ökonomischen Tragweite der Nierenersatztherapie wird dies als günstig angesehen, ist aber noch nicht bewiesen [Feehally 2001]. Es ist wichtig, Patienten adäquat zu behandeln und eine Progression der Niereninsuffizienz aufzuhalten. Wenn eine Verschlechterung des Krankheitsbildes aber sehr fraglich ist, ist es durchaus gerechtfertigt, Medikamente zu sparen. Nach der Studie von Bartosik et al [2001] erlaubt die Kenntnis der Kreatinin- Clearance zu Beginn eine Abschätzung der Zeitspanne bis zum Eintreten des terminalen Nierenversagens. Wichtiger für Patient und Arzt dürfte sein, dass dadurch der Nutzen einer Therapie mit beispielsweise ACE- Hemmern für den Verlauf abgeschätzt werden kann. Da Blutdruck und Proteinurie die Verschlechterung bestimmen, ist es sehr wichtig, an diesem Hebel therapeutisch anzusetzen.

Die genannten Faktoren bestimmen den Nierenfunktionsverlust aber nur zu einem Drittel. Weitere Faktoren wie Rasse, genetische Prädisposition und Umwelteinflüsse müssen noch eingehend untersucht werden [Bartosik et al 2001].

Die prospektive Modification of Diet in Renal Disease Study [Hunsicker et al 1997] schloss die meisten glomerulären Erkrankungen und andere Nierenparenchymerkrankungen ein. Auch hier wurde erkannt, dass die Blutdruckwerte und das Ausmaß der Proteinurie zu Beginn mit dem Verlust der Kreatinin-Clearance korrelieren.

Jüngers et al [1995] konnten keine Korrelation der abfallenden Kreatinin- Clearance mit dem mittleren arteriellen Blutdruck finden. Sie betonten die Bedeutung der histologischen Diagnose (chronische Glomerulonephritis, polyzystische Nierenerkrankung oder chronisch tubulointerstitiale Nephritis), des Geschlechtes und des Ausmaßes der Proteinurie.

Dennoch darf nicht vergessen werden, dass einige Patienten mit auffallend hoher Eiweißausscheidung und/oder schwerem histologischen Befund zum Zeitpunkt der Biopsie einen ziemlich günstigen Krankheitsverlauf nehmen, während andere Patienten mit akzeptabler Proteinurie und mildem histologischen Befund in eine rapid fortschreitende Niereninsuffizienz geraten können [D'Amico et al 1993].

6.2.1 Proteinurie

Die Proteinurie ist ein erster Hinweis auf eine Nierenerkrankung, zugleich auch ein selbstständiger pathogenetischer Faktor in der Progression. Ruggenti et al [1997] untersuchten in der Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) Studie den Nutzen von Ramipril bei Patienten mit Proteinurie auf Grund von nichtdiabetischen Nierenerkrankungen. Als anhaltende Proteinurie definierten sie eine Urin- Eiweiß- Ausscheidung über 1 g/d seit mindestens drei Monaten. Dies ist ein Wert, bei dem man mit einer Progression rechnen muss [Remuzzi et al 2004, Radford et al 1997]. Aber auch andere Schwellenwerte wurden genannt: 2, 3 oder 3,5 g/d [Eiro 2002]. Wenn auch kein Konsens über einen Schwellenwert besteht, bei dessen Überschreiten es zu einer Nierenfunktionsverschlechterung kommt, so ist man sich doch einig, dass die Proteinurie ein wesentlicher klinischer Parameter ist, welcher die Prognose der mesangioproliferativen GN ungünstig beeinflusst. Diese Meinung teilen viele Nephrologen, die in Studien mit multivariaten Analysen gemäß dem Cox- Regressions- Modell die Proteinurie als signifikanten Parameter für eine Verschlechterung der Nierenfunktion nachgewiesen haben [Bogenschütz et al 1990, D'Amico et al 1986, Beukhof et al 1986, Droz et al 1984, Alamartine et al 1991, Johnston et al 1992, Ibels und Györz 1994, Katafuchi et al 1994, Yagame et al 1996, Koyama et al 1997, Haas 1997, Frimat et al 1997, Kobayashi et al 1997, Vleming et al 1998].

Die Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Proteinurie ist durch verschiedene pathogenetische Mechanismen bedingt. So besteht eine starke Korrelation zwischen der Stärke der Proteinurie und dem Ausmaß des tubulointerstitiellen Schadens, der in frühen Krankheitsstadien durch eine interstitielle Infiltration von Leukozyten und im späteren Verlauf durch die interstitielle Fibrose gekennzeichnet ist. Diese Beziehung ist nicht spezifisch für die IgA- Nephritis [D'Amico 2000].

Nach Wolf [2001] und D'Amico [D'Amico et al 1995, D'Amico 1998, D'Amico 1999] sind Hauptmechanismen einer tubulointerstitiellen Schädigung infolge einer Proteinurie:

- Exposition der tubulären und interstitiellen Zellen mit Zytokinen, die in verletzten Glomeruli gebildet werden. Dies führt zur Chemotaxis mit Einwanderung von Entzündungszellen ins Interstitium sowie Aktivierung tubulärer Epithelzellen und interstitieller Fibroblasten.

- Ansteigende Proteinbeladung des tubulären Lumens. Es kommt durch Überschreiten der Reabsorptionskapazität zur Schädigung der Zellen im Tubulus und Überlastung der Phagolysosomen mit Freisetzung von lysosomalen Enzymen.
- Hypermetabolismus und vermehrter Sauerstoff- Verbrauch der tubulären Zellen überlebender Nephrone durch verstärkte tubuläre Hydrolyse von Proteinen. Glutamin wird freigesetzt. Die ebenfalls gesteigerte Synthese von Ammoniak führt zur Aktivierung von Komplement, das Makrophagen und die Kollagensynthese aktiviert. Die entstehenden reaktiven Sauerstoff- Metaboliten besitzen einen toxischen Effekt auf tubuläre Zellen und Fibroblasten.
- Sowohl vaskuläre Schäden durch die Obliteration der postglomerulären Kapillaren als auch die Proliferation und Fibrosierung führen durch den größeren Raum, der von einer Kapillare zu versorgen ist, zur Ischämie.
- Synthese von vasoaktiven Hormonen, wie Angiotensin II und Endothelin-1. Diese sind Wachstumsfaktoren sowohl für mesangiale Zellen, als auch für tubuläre Zellen und Fibroblasten. Es kommt zur Matrixzunahme und Fibrose.
- Induktion von profibrogenen Zytokinen wie Transforming growth factor beta (TGFB) in Tubuluszellen. Diese Faktoren steigern autokrin die Produktion von extrazellulärer Matrix und wirken parakrin proliferativ auf interstitielle Fibroblasten.
- Gesteigerte Rückresorption von Albumin induziert über NF-κB die tubuläre Transkription von Chemokinen, wie RANTES, MCP-1 und Osteopontin. Diese wirken chemotaktisch und führen zur Einwanderung von Entzündungszellen in das Interstitium.
- An Transferrin gebundenes Eisen kann die Bildung von toxischen Sauerstoffradikalen induzieren.

Eddy [2004] hat erkannt, dass nicht nur die Proteinurie eine Entzündungskaskade an den Tubuluszellen auslöst, sondern auch glomeruläre Entzündungsmediatoren zu Schäden im Tubulointerstitium führen. Er hat untersucht, auf welchem Weg glomeruläre Entzündungsmediatoren ins Tubulointerstitium gelangen:

- Übergang in den Primärharn und damit zu den proximalen Tubuluszellen
- Eintritt in die efferente Arteriole
- Durch Schäden der Bowman Kapsel Eintritt direkt ins Tubulointerstitium

Aber die Proteinurie geht nicht nur mit einer zunehmenden Niereninsuffizienz einher, sondern auch kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen an Häufigkeit zu. Ordonez et al [1993] schätzen, dass das Risiko eines Herzinfarktes bei Patienten mit einer nephrotischen Proteinurie auf das Fünf- bis Sechsfache erhöht ist.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Proteinurie und der Nierenfunktion bei den vier untersuchten Glomerulonephritisformen nachgewiesen werden. Dies kann am gewählten Endpunkt, am Schwellenwert (3,5g/d), nach dem die Patienten aufgeteilt waren, und an der geringen Anzahl an Patienten liegen.

6.2.2 Urinproteine

Eine Proteinurie entsteht auf Grund zweier pathogenetischer Mechanismen:

1. Bei gestörter Permeabilität des glomerulären Filters kommt es zum vermehrten transglomerulären Transport der Proteine in den Primärharn. Normalerweise enthält dieser nur niedermolekulare Proteine, die weitgehend vollständig filtriert werden, und Albumin. Diese Proteine werden beim Nierengesunden während der tubulären Passage wieder resorbiert, so dass der Endharn praktisch eiweißfrei ist. Eine gestörte Permeabilität des glomerulären Filters kann sich in einer selektiven oder nichtselektiven Proteinurie äußern, je nachdem ob eine Störung der elektrostatischen Schranke oder der sterischen Schranke vorliegt. Bei ersterer wird hauptsächlich Albumin, bei letzterer Albumin zusammen mit höhermolekularen Plasmaproteinen wie IgG im Urin ausgeschieden.

2. Bei einer verminderten tubulären Rückresorption der glomerulär filtrierten niedermolekularen Proteine kommt es zur tubulären Proteinurie, einer Ausscheidung niedermolekularer Proteine mit einem Molekulargewicht unter 60 000 Dalton, wie z.B. α_1 -Mikroglobulin [D'Amico und Bazzi 2003].

Neuere Studien haben sich häufig mit einzelnen Proteinen und ihrer prognostischen Aussagekraft beschäftigt. Für die vorliegende Untersuchung wurde die Eiweißausscheidung aus dem 24- Stunden- Sammelurin erhoben sowie das Urinproteinprofil (Albumin, α_1 -Mikroglobulin und Immunglobulin G) bestimmt. Die α_1 -Mikroglobulinurie erwies sich als ein Parameter, der die Prognose weitgehend bestimmte. Aber auch die IgG- Makroglobulinurie und der IgG- SI zeigten signifikante Korrelationen zur Zeitspanne bis zum Eintreten des Endpunktes. Es wird offensichtlich, dass nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Proteinurie Einfluss auf das Ausmaß des tubulointerstitiellen Schadens und die Prognose des Patienten hat.

Durch Berücksichtigung des Molekulargewichts und der Struktur der Eiweißkörper lässt sich die Proteinurie nach pathophysiologischen Gesichtspunkten klassifizieren. Der Tabelle 10 sind die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen zu entnehmen. Somit kann an Hand des Urinproteinprofils eines Patienten auf die Lokalisation der Schädigung geschlossen werden.

Bei leichten glomerulären Schäden kommt es zur Funktionseinschränkung der elektrostatischen Schranke und damit zur selektiven Proteinurie. Negativ geladene Proteine, speziell Albumin, gelangen vermehrt in den Primärharn.

Tabelle 10: Proteinurie- Klassifikation

Proteine	Molekular-radius	Molekular-gewicht	Einteilung	Pathophysiologie
Albumin, Transferrin	36 Å	69 kD 77 kD	Intermediäre Proteine	Selektive oder Nichtselektive glomeruläre Proteinurie (elektrostatische Schranke gestört)
IgG, IgM, α_2 - Makro- globulin	55 Å 120 Å 90 Å	150 kD 900 kD 720 kD	Hochmolekulare Proteine	Nichtselektive glomeruläre Proteinurie (sterische Schranke gestört)
α_1 - Mikro- globulin, β_2 - Mikro- globulin	11,8 Å	31 kD 11,8 kD	Niedermolekulare Proteine ($< 40\text{kD}$, $< 30\text{\AA}$)	Tubuläre Proteinurie (verminderte Rückresorptionskapazität)

Bei stärkeren glomerulären Schäden ist auch die sterische Schranke gestört. Es resultiert ein Übertritt von Albumin und hochmolekularen Proteinen wie IgG in den Primärharn. Diese konkurrieren in der Folge an den proximalen Tubuluszellen um die Reabsorption mit den niedermolekularen Proteinen. Es kommt zu einer nichtselektiven Proteinurie.

Bei massivem Proteinverlust durch den glomerulären Filter in den Primärharn und entsprechend vermehrter Reabsorption durch die tubulären Zellen entstehen toxische Läsionen dieser Zellen, wodurch ihre Reabsorptionskapazität vermindert wird. Es kommt zur verstärkten Proteinausscheidung, speziell der hoch- und niedermolekularen Proteine. Diese verkörpern einen validen Marker für die Stärke der glomerulären bzw. tubulären Schädigung [D'Amico und Bazzi 2003, Zandi-Nejad et al 2004].

Lange war vermutet worden, dass die pathologischen Veränderungen des Glomerulus für die Progression glomerulärer Nephropathien verantwortlich sind. Drei Forschergruppen in London [Risdon et al 1968], Seattle [Striker et al 1970, Schainuck et al 1970] und Tübingen [Bohle et al 1977, Mackensen et al 1979] konnten nachweisen, dass die Einschränkung der GFR stärker mit den tubulointerstitiellen Veränderungen korreliert als mit den glomerulären Schäden. D'Amico [1999] untersuchte die prognostische Aussagekraft verschiedener klinischer und histologischer Merkmale glomerulärer Erkrankungen im Vergleich mehrerer Studien (13 Studien über IgA-Nephritis, 13 über membranöse Glomerulonephritis, 7 über fokalsegmentale Glomerulosklerose und 2 über membranoproliferative Glomerulonephritis). Dabei erwies sich der tubulointerstitielle Schaden als wichtigster histologischer und die Proteinurie als wichtigster klinischer Vorhersagewert einer Suppression.

6.2.3 Tubuläre Proteinurie

Morphologisches Korrelat einer Progression ist vielfach eine fokal- segmentale oder global ausgeprägte Glomerulosklerose [D'Amico et al 1986, Beukhof et al 1986, Alamartine et al 1991, Ibels und Györz 1994, Katafuchi et al 1994, Okada et al 1992, Packham et al 1996, Frimat et al 1997, Rekola et al 1990, Radford et al 1997]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der tubulointerstitiellen Nierenschädigung und der interstitiellen Fibrose die exkretorische Nierenfunktion entscheidend beeinflusst [D'Amico et al 1986, Beukhof et al 1986, Alamartine et al 1991, Ibels und Györz 1994, Katafuchi et al 1994, Okada et al 1992, Packham et al 1996, Frimat et al 1997, Bogenschütz et al 1990, Freese et al 1998]. Obwohl die Schwere der Glomerulosklerose und der interstitiellen Fibrose gewöhnlich miteinander korrelieren, ist dies nicht immer der Fall, wie Bogenschütz et al [1990] betonten.

Die große Bedeutung des tubulointerstitiellen Raumes konnte in meiner Untersuchung nachgewiesen werden. Ein tubulärer Schaden vermindert die Reabsorption der Proteine mit niedrigem Molekulargewicht und führt zu einer vermehrten Ausscheidung mit dem Urin [Bazzi et al 1997, Bazzi et al 1998]. Dies zeigte sich im Einfluss der α_1 - Mikroglobulinurie auf den Fortgang der Erkrankung.

Das α_1 - Mikroglobulin ist ein ideales Protein zur Feststellung tubulärer Schäden [Weber und Verwiebe 1992, Grubb 1992]. Es besteht aus einer einfachen Polypeptidkette, die in freier Form durch den glomerulären Filter in den Primärharn gelangt und im Urin relativ stabil ist [Bakoush 2004].

Zur Ausscheidung niedermolekularer Proteine kommt es, sobald der Reabsorptionsmechanismus gesättigt ist. Dies liegt dann vor, wenn intermediäre und hochmolekulare Proteine um die Wiederaufnahme an den proximalen Tubuluszellen mit den niedermolekularen Proteinen konkurrieren oder die tubulären Zellen geschädigt sind. Dazu kommt es durch die verstärkte Proteinbelastung der Zellen bei glomerulären Erkrankungen. Der resultierende Anstieg der niedermolekularen Proteine im Urin ist ein charakteristisches Kennzeichen der tubulären Proteinurie [Maack et al 1979, Norden et al 2000], wobei die Menge mit Präsenz und Schwere tubulointerstitieller Veränderungen korreliert und somit einen wichtigen determinierenden Faktor für den Verlauf und Ausgang glomerulärer Erkrankungen darstellt [Widstam-Attorps et al 1992, Williams und Coles 1994, Burton und Walls 1994, Magil 1995, D'Amico et al 1995, Remuzzi et al 1997].

Bereits Nagy et al [1987] haben in einer Studie mit 45 Patienten mit IgA Nephritis erkannt, dass niedermolekulare Proteine in der SDS- PAGE (sodium dodecyl sulfatepolyacrylamide gel electrophoresis) signifikant mit einem erhöhten Kreatinin- Wert und tubulointerstitiellen Läsionen verknüpft waren. Auch Woo et al [1991] konnten dies bestätigen. In ihrer Studie zeigte die niedermolekulare Proteinurie eine hohe Korrelation mit dem Auftreten eines chronischen Nierenversagens innerhalb von sechs Jahren sowie mit tubulärer Atrophie und tubulointerstitiellen Läsionen. Bazzi et al [1997] fanden Korrelationen von niedermolekularen Proteinen mit hohem Serum- Kreatinin- Wert, starker Proteinurie, tubulointerstitiellen Schäden sowie chronischem Nierenversagen. Außerdem zeigten Patienten mit niedermolekularer Proteinurie ein vermindertes Ansprechen auf eine Steroid- Therapie, sowohl allein als auch in Kombination mit Cyclophosphamid.

Dass die niedermolekularen Proteine sensitivere Vorhersagewerte eines tubulären Schadens sind als hochmolekulare Proteine, liegt daran, dass sie in größerer Menge tubulär rückresorbiert werden als hochmolekulare Proteine [Thielemans et al 1994].

Es wird vermutet, dass die Filtration eines tubulotoxischen Plasmaproteins für die beobachteten Korrelationen zwischen Proteinurie und Progression verantwortlich ist [Zandi-Nejad et al 2004]. Die Toxizität eines solchen Proteins bewirkt die beschriebenen Änderungen im Tubulointerstitium und eine Erhöhung der niedermolekularen Proteine im Urin. Dies scheint unabhängig von der primären Erkrankungsursache zu sein und hängt nur von der Menge und Dauer der Proteinurie ab [D'Amico 1999].

Welches Protein für die toxischen Effekte verantwortlich ist, ist noch unbekannt [Zandi-Nejad 2004]. Jedoch geht man von einer direkten Toxizität an den tubulären Zellen aus, mit Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine und Wachstumsfaktoren, die eine Entzündung und Fibrose des Interstitiums hervorrufen [D'Amico et al 1995, Remuzzi et al 1997, Remuzzi und Bertani 1998, Abbate et al 1998, D'Amico 1999, Eddy 2001]. Weitere Mechanismen, die eine Beeinträchtigung des Tubulus bewirken, sind ein peritubulärer Kapillarschaden [Bohle et al 1994, Fine et al 1993] und die Hochregulation des Renin- Angiotensin- Systems [Ibrahim et al 1997, Noble und Border 1997].

6.2.4 Makroglobulinurie und Selektivitätsindex

Lange wurde Albumin die Kardinalrolle in der Progression der tubulären Läsionen zugeschrieben [Erkan et al 2001], doch zunehmend in Frage gestellt [Burton et al 2001, Zandi Nejad et al 2004, Wang et al 2000, Burton et al 1999, Ghiggeri et al 1994, Burton et al 1994, Joles et al 1995, Okuda et al 1992]. Burton et al erkannten, dass die Exposition tubulärer Zellen mit Serum oder Urin bei Proteinurie größere toxische Schäden hervorrief als mit Albumin allein [Burton et al 1999, Burton et al 1994].

Auch in dieser Untersuchung ließ sich keine Korrelation der Albumin- Ausscheidung zum Verlauf der Erkrankung feststellen. Jedoch zeigte sich neben der prognostischen Relevanz der α_1 - Mikroglobulinurie auch eine signifikant kürzere Zeitspanne bis zum Erreichen des Endpunktes für Patienten mit hoher IgG- Ausscheidung sowie hohem IgG- Selektivitätsindex. Die prognostische Aussagekraft der IgG- Ausscheidung haben auch Reichert et al [1997] beschrieben und die Krankheitsverläufe an Hand der IgG- Ausscheidung in progressive und nichtprogressive glomeruläre Erkrankungen aufgeteilt.

Thielemann et al [1994] beobachteten, dass eine hohe Albuminurie einen 100fachen Anstieg tubulärer Proteine im Urin auslöst, ohne jedoch einen tubulären Schaden auszulösen. Gestützt wird dies durch die Ergebnisse Bakoushs et al [2001], dass bei nephrotischem Syndrom eine geringgradige Korrelation der Albuminausscheidung mit der α_1 - Mikroglobulinurie besteht. Dies könnte durch die Konkurrenz um die Reabsorption an den tubulären Zellen bedingt sein. Bei Patienten mit nicht nephrotischer Proteinurie fanden sie keine Korrelation zwischen Albumin- und α_1 - Mikroglobulin- Ausscheidung; die Konzentration von α_1 - Mikroglobulin korreliert am stärksten mit der IgG- Ausscheidung. Dadurch gelangten sie zu der Ansicht, dass IgG oder andere hochmolekulare Proteine für den tubulären Funktionsverlust und damit auch für die höhere Ausscheidung niedermolekularer Proteine verantwortlich sind.

Welches hochmolekulare Protein für die Schädigung des Tubulointerstitiums verantwortlich ist, lässt sich noch nicht sagen und muss weiter eruiert werden.

Mit diesen Befunden stimmt überein, dass der Selektivitätsindex ein Maß für die Progression darstellt. Bei der vorliegenden Untersuchung hatten Patienten mit hohem IgG- SI eine schlechtere Prognose. Bei diesen liegt eine nichtselektive Proteinurie mit Albumin- und Makroglobulinausscheidung vor. Die Annahme, dass Makroglobuline toxische Schäden auf die Tubuluszellen auslösen, lässt eine raschere Progression bei Patienten mit nichtselektiver Proteinurie (hoher IgG-SI) erwarten.

Bereits 1960 wurde ein Konzept über die Selektivität der Urinproteine dargestellt [Blainey et al 1960], und 1964 wurden Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, die den Nutzen dieses Konzeptes bestätigten [Joachim et al 1964]. Dabei unterschied man zwischen selektiver Proteinurie mit einem IgG SI $< 0,2$ und nichtselektiver Proteinurie mit einem IgG SI $\geq 0,2$. Der SI gibt die prozentuale Clearance von IgG gegenüber der Clearance von Transferrin bzw. Albumin an. Für praktische Zwecke hat sich das vereinfachte Verfahren von Cameron und Blandford [1966] bewährt. Jedoch fand dies in der folgenden Zeit keinen Platz in der klinischen Praxis, da damit keine histologische Diagnose vorhersagbar war und eine Prognose nicht gestellt werden konnte. Erst in den letzten beiden Dekaden wurde die Bedeutung des SI als Marker für die Progression renaler Erkrankungen wieder aktuell. In der Routinediagnostik beim Erwachsenen kommt ihm derzeit noch keine Bedeutung zu [Stein et al 2005].

Eine Ausnahme stellten die minimal change Nephritis, deren Proteinurie immer selektiv ist, und die fokal segmentale Glomerulosklerose, die meistens mit nichtselektiver Proteinurie einhergeht, dar. Mallick et al [1983] zeigten, dass auch bei der membranösen Glomerulonephritis durch den Selektivitätsindex eine Vorhersage, ob ein Übergang zur Remission stattfände oder die Proteinurie bestehen bliebe, möglich ist. Die erstere Gruppe hatte einen Selektivitätsindex unter 0,19. Woo et al [1989] bestätigten den Nutzen des SI bei 98 Patienten mit IgA- Nephritis. Patienten mit nichtselektiver Proteinurie hatten nach einer Beobachtungszeit von 4 Jahren eine geringere Kreatinin-Clearance und höhere Inzidenz an Hypertonie und chronischem Nierenversagen. 11 der Patienten hatten ein nephrotisches Syndrom, 6 davon eine selektive Proteinurie. Bei einem dieser Patienten kam es zur Spontanremission, die weiteren 5 profitierten von einer Steroid- oder Cyclophosphamidtherapie. Bei den 5 Patienten mit nichtselektiver Proteinurie war die Therapie erfolglos. Bakoush et al [2001] bestätigten, dass der IgG- SI signifikant mit der Schwere histologischer Läsionen korreliert. Sie konnten dies an 56 Patienten mit Proteinurie bei verschiedenen glomerulären Erkrankungen nachweisen.

Bakoush et al [2001] führten eine andere Art der Berechnung des SI ein, nämlich den Vergleich der Clearance von IgM (statt IgG) mit Albumin (statt Transferrin). Sie gingen davon aus, dass das höhere Molekulargewicht von IgM im Vergleich zu IgG einen größeren Schaden der glomerulären Kapillarwand anzeigen würde. IgM im Urin kennzeichnet eine vergrößerte Anzahl von Nebenschlüssen und damit eine schwere glomeruläre Schädigung, während IgG, obgleich nur in geringer Konzentration, auch in physiologischen Verhältnissen in das Filtrat gelangen kann. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation des IgM-SI zur Kreatinin- Clearance.

Einen Vergleich dreier Selektivitätsindizes (α_2 -Macroglobulin-, IgM- und IgG-SI) nahmen Tencer et al [1998] vor. Dabei erwiesen sich der α_2 -Macroglobulin- und IgM-SI als gute diagnostische Marker um die minimal change Nephritis von anderen Glomerulopathien abzugrenzen. Dies kann vor allem dann hilfreich sein, wenn eine Biopsie nicht möglich ist, bzw. der Biopsiezylinder keine Diagnostik erlaubt.

Wichtige Informationen liefert der IgG-SI auch hinsichtlich der Therapie. Bazzi et al [2000] haben bei einer Untersuchung von 89 Patienten mit nephrotischem Syndrom einen geringen tubulointerstitiellen Schaden bei hochselektiver Proteinurie ($SI \leq 0,1$) festgestellt. Alle Patienten erreichten unter der Behandlung eine klinische Remission. Bei weniger selektiver Proteinurie ($SI \geq 0,11$) bzw. unselektiver Proteinurie ($SI \geq 0,21$) sind als Verlaufsparmeter die Kombination von SI und prozentualer Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin zur Kreatinin- Clearance festgestellt worden [Bazzi et al 2000].

Bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis wird bei niedriger IgG- und α_1 -Mikroglobulin- Ausscheidung keine Therapie empfohlen, da sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Progression zwischen Behandlung und Nichtbehandlung fand. Die IgG- Ausscheidung findet v.a. als Verlaufsparmeter Anwendung, da ein geringer Wert Zeichen eines reversiblen glomerulären Schadens ist. Die α_1 - Mikroglobulinurie als Marker für den tubulointerstitiellen Schaden zeigte sich als valider Indikator für eine Progression. Auf diese Weise können Nebenwirkungen durch die Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclophosphamid vermieden werden. Jedoch lässt sich aus diesen Studien keine endgültige Aussage treffen auf Grund der geringen Patientenanzahl, fehlender Randomisierung und großen Variabilität des therapeutischen Konzepts. Größere Studien müssen dies bestätigen [Bazzi et al 2001].

Bei der fokal segmentalen Glomerulosklerose ist eine Therapieplanung an Hand der prozentualen Ausscheidung von IgG zur Kreatinin- Clearance (FE IgG) möglich. Bazzi et al [2003] erkannten, dass Patienten mit $FE\ IgG > 0,140$ refraktär gegenüber einer Therapie mit Steroiden und Cyclophosphamid waren. Bei dieser Patientengruppe ist damit eine alternative Therapie z.B. mit ACE- Hemmern gerechtfertigt, während alle anderen Patienten zügig eine Steroid- und gegebenenfalls Cyclophosphamidbehandlung erhalten sollten.

6.2.5 Kreatinin

Der Kreatininwert im Serum ist unumstritten einer der bedeutendsten Vorhersagewerte der renalen Funktionsverschlechterung. Er stellt für den Kliniker nicht nur ein Maß für die momentane Leistungsfähigkeit der Niere dar, sondern erwies sich auch in zahlreichen multivariaten Analysen an Hand von Cox- Regression als signifikanter Vorhersagewert für die terminale Niereninsuffizienz [D'Amico et al 1986, Beukhof et al 1986, Bogenschütz et al 1990, Johnston et al 1992, Katafuchi et al 1994, Yagame et al 1996, Koyama et al 1997, Radford et al 1997, Haas 1997, Frimat et al 1997, Kobayashi et al 1997, Vleming et al 1998]. Auch in der vorliegenden Untersuchung wiesen Patienten, die den Endpunkt erreichten, im Schnitt einen signifikant höheren Serum- Kreatinin- Wert sowie eine niedrigere Clearance auf.

Von Bartosik et al [2001] wurde der Abfall der Kreatinin-Clearance im Verlauf untersucht, dabei zeigte sich der Kreatininwert als nicht signifikant. Nach dieser Studie erlaubt die Kreatinin- Clearance eine Abschätzung der Zeitspanne bis zum Eintreten des terminalen Nierenversagens und des Nutzens einer Therapie.

Im Verlauf der IgA- Nephritis ist ab einem Serum- Kreatinin- Wert $> 165 \mu\text{mol/l}$ ($>3\text{mg/dl}$) mit einem progredienten Verlauf zum terminalen Nierenversagen zu rechnen [D'Amico et al 1993, Schöll et al 1999].

Nach Walser [1990] ist die Kreatinin- Bestimmung eine unzulässige Methode zur Quantifizierung des zunehmenden Nierenversagens. Der Kreatinin- Wert weist eine große interindividuelle Streuung durch Unterschiede in der Muskelmasse und unterschiedliche Zufuhr von Fleisch auf. Außerdem steigt er erst, wenn die GFR auf 50% oder weniger reduziert ist. Im Kreatinin- blinden Bereich erlaubt nur die Kreatinin- Clearance eine Abschätzung der eingeschränkten Nierenfunktion. Jedoch misst die Kreatinin- Clearance nicht die GFR. Diese wird besser durch die Inulin- Clearance bestimmt. Wenn die Kreatinin- Messung auch zur Entdeckung und Quantifizierung der Niereninsuffizienz keine zuverlässige Methode ist, so erlaubt sie doch eine Abschätzung des Verlaufs. Beispielsweise zeigen sich abgeflachte Kurvenverläufe der Kreatinin- Clearance bei einer verminderten Progression [Mitch et al 1984, Walser et al 1988].

5.2.6 Blutdruck

Hypertonie ist ein bedeutender Risikofaktor für den Funktionsverlust der Niere. Dies betrifft sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruckwert [De Nicola et al 2004, Klag et al 1996, Tozawa et al 2003]. Von 13 Studien, die die Hypertonie nach univariater Analyse als signifikant einstufen, behielt der Bluthochdruck seine Bedeutung nach multivariater Analyse in acht Studien [Beukhof et al 1986, Droz et al 1984, Alamartine et al 1991, Nicholls et al 1984, Haas 1997, Donadio et al 1994, Frimat et al 1997, Kobayashi et al 1997], wohingegen seine Vorhersagekraft in den anderen fünf Studien [D'Amico et al 1986, Bogen-schütz et al 1990, Johnston et al 1992, Katafuchi et al 1994, Yagame et al 1996] nicht nachgewiesen werden konnte.

Die arterielle Hypertonie büßt teilweise ihre statistische Signifikanz als Risikofaktor ein, wenn der Verlust der Nierenfunktion als Parameter in die multivariate Analyse aufgenommen wird. Folglich ist die Bedeutung der Hypertonie als Vorhersagewert besonders bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu sehen [D'Amico 2000]. Diese Beobachtung D'Amico's wird auch durch Bartosik et al [2001] gestützt, die den Bluthochdruck und die Proteinurie als Vorhersagewert des Nierenfunktionsverlustes besonders bei milden Formen der Nierenerkrankungen sehen. Auch andere Studien stützen diese Sichtweise [D'Amico et al 1986, Rekola et al 1990, Alamartine et al 1991, Payton et al 1988].

Brazy et al [1989] zeigten, dass bei einer Senkung des diastolischen Blutdrucks unter 90 mm Hg eine geringere Anzahl an Patienten ein terminales Nierenversagen erlebt, während ein diastolischer Blutdruckwert über 90 mm Hg rascher zum terminalen Nierenversagen führt. Auch eine Verringerung des Blutdruckes von 160/90 zu 135/80 mm Hg führte zu einer ausgeprägten Reduktion des jährlichen GFR- Verlustes (2,5 statt 5,5 ml/min) [Zucchelli et al 1992]. Die Ergebnisse der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Studie [Klahr et al 1994] ergaben, dass der Nutzen für die Niere durch Blutdruckeinstellung besonders ausgeprägt bei Patienten mit einer Proteinurie über 3 g/d ist. Entsprechende Ergebnisse hatte die afroamerikanische Studie über Hypertonie und Nierenerkrankungen (AASK) [Wright et al 2002]: Blutdrucksenkung bei Patienten mit geringer Eiweißausscheidung hatte keinen zusätzlichen Nutzen für die Nierenfunktion. Eine große Metaanalyse von Jafar et al [2003] ergab, dass die systolische Blutdrucksenkung nur bei Patienten mit einer Proteinurie über 1 g/d die Nierenfunktion beeinflusst. Außerdem stellten sie die Empfehlung auf, eine Blutdrucksenkung unter den systolischen Wert von 110 mm Hg zu vermeiden, um einen raschen Nierenfunktionsverlust zu verhindern.

Folglich ist eine Blutdrucksenkung bei Patienten mit Nierenerkrankungen in erster Linie als Präventionsmaßnahme gegen kardiovaskuläre Erkrankungen anzusehen und wirkt sich nur bei Patienten mit signifikanter Proteinurie positiv auf den Verlauf der Nierenerkrankung aus [De Nicola et al 2004].

Als Zielwert für die Blutdruckeinstellung gilt laut den Richtlinien der European Society of Hypertension – European Society of Cardiology [Guidelines Committee 2003] der niedrigste Blutdruckwert, der vom Patienten toleriert wird. Die Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga [2003] berufen sich auf die Modification of Diet in Renal Disease Study [Peterson et al 1995] und empfehlen eine Blutdruckeinstellung auf $< 130/80$ mm Hg bei chronischen Nierenerkrankungen mit Proteinurie $< 1\text{g/d}$ und auf $< 125/75$ mm Hg bei einer Proteinurie $> 1\text{g/d}$. Um solche Werte zu erreichen, ist häufig eine Kombinationstherapie mit mehreren Antihypertensiva nötig [Ruilope et al 1996]. Der Angiotensinblockade durch ACE- Hemmer oder AT₁- Rezeptorblocker bzw. deren Kombination kommt dabei eine herausragende Rolle zu [Ruilope et al 2002].

6.2.7 Bedeutung des histologischen Befundes

Die Nierenbiopsie ist das invasive Verfahren in der nephrologischen Diagnostik, das sich in mehr als 50 Jahren etabliert hat. Die zunehmende Sicherheit der Biopsie- Technik mit geringen Komplikationsraten und wenigen Kontraindikationen haben das Verfahren zum wichtigsten Diagnostikpfeiler gemacht [Thut et al 2002]. Die Nierenbiopsie erlaubt die Klassifikation der renalen Erkrankung und prognostische Aussagen. Die Indikation zur Nierenbiopsie wird unter den Nephrologen unterschiedlich beurteilt [Fuiano et al 2000].

Fuiano et al [2000] haben einen Fragebogen bezüglich Indikationsrichtlinien an verschiedene Nephrologen weltweit gesandt und die Rückantworten statistisch ausgewertet. Dabei hat sich folgendes Bild abgezeichnet:

- I. Bei normaler Nierenfunktion sollte bei folgenden Symptomen eine Nierenbiopsie erfolgen (prozentuale Häufigkeit in der Klammer):
 1. Bei Hämaturie verknüpft mit Proteinurie (47%, 83,7% bei Proteinurie > 1g/d).
 2. Bei isolierter Proteinurie (12,7% bei Proteinurie < 1g/d, 71,7% bei Proteinurie \geq 1g/d und < 3g/d, 95,8% bei Proteinurie > 3g/d; Experten: 40%, 60% und 100%). Die fragliche Indikation einer Biopsie bei isolierter milder Proteinurie ist in der Literatur Gegenstand kontroverser Diskussionen, was sich auch in der großen Diskrepanz zwischen der Expertenmeinung (40%) und den Ansichten vieler Nephrologen (12,7%) zeigt.
- II. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Nierengröße nicht oder nur gering vermindert sein.
- III. Bei akutem Nierenversagen sollte die Nierenbiopsie nach 4 Wochen Beobachtung mit ausbleibender Rekonvaleszenz durchgeführt werden (40,3%). Diese Meinung wird durch Experten und die Autoren selbst nicht vertreten, die eine frühzeitige Biopsie bevorzugen (45%), da in vielen Fällen eine rechtzeitige Therapie die weitere Progression verhindern kann.

Eine isolierte Hämaturie bei uneingeschränkter Nierenfunktion stellt nur in wenigen Fällen wie einer familiären Belastung eine Indikation zur Nierenbiopsie dar. Ungefähr ein Viertel dieser Patienten zeigen keinerlei histologische Veränderungen [Di Belgiojoso 2002].

Wichtig bei der Frage, ob eine Nierenbiopsie bei einem Patienten sinnvoll ist oder nicht, ist die Überlegung, ob die Kenntnis der histologischen Diagnose die Therapie und Prognose der Erkrankung ändert. Bereits 1986 wurde dieser Frage nachgegangen [Turner et al 1986]: Bei 80 Patienten kam es in 31% der Fälle zu einer veränderten Therapie und bei 57% zu einer veränderten Prognose. Wenige Veränderungen zeigten sich bei Patienten mit Verdacht auf IgA- Nephritis und Patienten mit einer Proteinurie $< 3\text{g/d}$. Cohen et al [1989] bestätigten dieses Ergebnis und folgerten, dass die Nierenbiopsie ein wichtiger Bestandteil der nephrologischen Diagnostik ist. Bei 34% der 108 Patienten ihrer Studie kam es zu einem Therapiewechsel, besonders bei Patienten mit nephrotischem Syndrom oder rasch progredientem Nierenversagen. Jedoch stimmten die Prognosen häufig mit den auf klinischen Daten beruhenden überein.

Diese Untersuchung bestätigt, dass die Histologie eine geringe Bedeutung für die Prognose hat. Allerdings wurden alle Patienten nach der histologischen Diagnose einer entsprechenden Therapie zugeführt. Folglich kann die geringe Bedeutung der Diagnose für die Progression der glomerulären Erkrankungen auf dem Erfolg der Therapie beruhen.

Cagnoli et al [2003] haben Richtlinien für die Therapie glomerulärer Erkrankungen herausgegeben. Sie betonen die Bedeutung der klinischen und histologischen Befunde auch für Patienten mit IgA- Nephritis für eine Therapie mit Steroiden und Immunsuppressiva. Bei minimal change Nephritis und fokal segmentaler Glomerulosklerose empfehlen sie die Verwendung von Steroiden. Bei membranöser Glomerulonephritis besteht große Unsicherheit über die optimale Therapie. Wenn kein nephrotisches Syndrom besteht, raten die Autoren, keine Behandlung vorzunehmen, ansonsten mit Methylprednisolon und Chlorambucil oder Cyclophosphamid.

Im Einzelfall muss jedoch sorgfältig abgewogen werden, ob der zusätzliche Informationsgewinn hinsichtlich prognostischer oder therapeutischer Zuordnung einer Nierenerkrankung durch eine Nierenbiopsie das Risiko aufwiegt. Schwerwiegende Komplikationen bei der Nierenbiopsie sind ein perirenales Hämatom und ein Verschluss der Nierenarterien durch ein Blutgerinnsel. Weitere Komplikationen sind die venöse Blutung, die vasovagale Synkope, eine große Hämaturie, Hämatome und Flankenschmerzen [Turner et al 1986].

Kontraindikationen sind nicht zu behebende Blutgerinnungsstörung, Schrumpfnieren, unkontrollierte Hypertonie und mangelnde Patientenkooperation, multiple bilaterale Nierenzysten, Nierentumor, Hydronephrose, renale oder perirenale Infektion, Schwangerschaft und ausgeprägte kongenitale Lageanomalie.

6.3 Bedeutung für die Therapie

Die Erkenntnis, dass die Proteinurie nicht nur ein Vorhersagewert für die Schwere der Nierenerkrankung ist [Keane 2000, Ruggenti et al 1997], sondern den Verlauf durch den nephrotoxischen Effekt beeinflusst [Hebert et al 2001, Taal und Brenner 2000, Zoja et al 2003], lässt eine Proteinuriederuktion als wichtiges therapeutisches Ziel erscheinen [Zandi-Nejad et al 2004]. Studien konnten nachweisen, dass eine Proteinuriederuktion mit verringertem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verbunden ist [Peterson et al 1995, GISEN 1997], wohingegen eine zunehmende Eiweißausscheidung mit einem rascheren GFR- Abfall zusammenhängt [Remuzzi et al 1997, AASK 2003].

Die MDRD Studie zeigte, dass man bei jeder Proteinuriederuktion um 1g/d mit einer Verringerung des GFR- Abfalls um 1ml/min pro Jahr rechnen kann [Peterson et al 1995]. Die REIN Studie zeigte sogar einen verringerten GRF- Abfall um 2ml/min pro Jahr [Ruggenti et al 2003]. Da bei den meisten Nierenerkrankungen mit Eiweißausscheidung mit einem GFR-Verlust von 4 bis 10 ml/min im Jahr zu rechnen ist, kann eine Proteinuriederuktion die Zeitspanne bis zum Einsetzen der terminalen Niereninsuffizienz verringern [Peterson et al 1995].

ACE- Hemmer haben sich als nephroprotektiv erwiesen. Dies beruht zum Teil auf ihrer blutdrucksenkenden Wirkung. Dadurch wird der bei Hypertonie erhöhte intraglomeruläre Druck [Fogo 2000] erniedrigt und die Ultrafiltration der Proteine reduziert [Ruggenti et al 1998]. Jafar et al [2001] haben gezeigt, dass blutdrucksenkende Therapieschemata, die ACE-Hemmer beinhalten, einen größeren Proteinurie- senkenden Effekt haben als andere. Auch Ruggenti et al [1997] konnten eine größere Verringerung der GFR- Einschränkung durch Ramipril nachweisen, die durch die Blutdrucksenkung nicht erklärbar war. Dieser antiproteinurische Effekt der ACE- Hemmer ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit größerer Eiweißausscheidung [Ruggenti et al 1997, Jafar et al 2001, Jansa et al 1991] sowie bei jüngeren Patienten und einem längeren Verlauf einer Hypertonie [Jansa et al 1991]. Vermutlich ist dies auf eine verbesserte Größenselektivität des glomerulären Filters zurückzuführen, indem die ACE- Hemmer das Ausmaß der großen, unselektiven Poren verringern [Remuzzi et al 1991, Ruggenti et al 1998]. Somit könnten die nierenschützenden Eigenschaften der ACE-Hemmer auf einer Einschränkung der Eiweißausscheidung und der konsekutiv verringerten Toxizität beruhen [Remuzzi 1995, Remuzzi und Bertani 1990, Hirschberg 1996, Eddy 1994]. Jafar et al [2001] erkannten auch, dass der Nutzen durch ACE- Hemmer nicht allein durch ihre blutdruck- und proteinuriesenkende Wirkung erklärbar ist. Da ACE- Hemmer über die antiproteinurische Wirkung auch tubulointerstitiell antiinflammatorisch wirken, erklärt sich

hieraus neben der hämodynamischen Wirkung der positive Effekt auf die Progression der Niereninsuffizienz bei verschiedenen Nierenerkrankungen [Zeisberg et al 2001]. Damit ergeben sich drei unabhängige therapeutische Ziele [Stein et al 2002]:

- Blutdrucksenkung
- Urin- Protein- Reduktion
- ACE- Hemmung.

Bei der Blutdruckeinstellung ist darauf zu achten, dass es in Folge einer starken Blutdrucksenkung durch die verringerte Nierenperfusion zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes kommen kann [Jafar et al 2003].

Wilmer et al [2003] haben 25 mögliche Ansätze zur Verringerung der Eiweißausscheidung zusammengestellt und miteinander verglichen. In Gruppe 1 sind die Empfehlungen aufgelistet, die auf einer oder mehreren großen, kontrollierten klinischen Studien beruhen. In Gruppe 2 findet man Therapieansätze, die auf Grund einer sekundären Analyse einer kontrollierten klinischen Studie empfohlen werden, und in Gruppe 3 werden Empfehlungen auf Grund von Beobachtungen und experimentellen Studien dargelegt:

Gruppe 1:

- Blutdruck einstellen auf ca. 125 mmHg [Peterson et al 1995, AASK 2003]
- ACE- Hemmer- Therapie [Hebert et al 2001, Taal und Brenner 2000, Jafar et al 2001, Giatras et al 1997]
- AT₁- Rezeptorantagonisten- Therapie [Hebert et al 2001, Ardaillou 1999]
- Kombinierte Therapie mit ACE- Hemmern und AT₁- Rezeptorantagonisten [Nakao et al 2003, Laverman et al 2002, Campbell et al 2003]
- Vermeiden von Dihydropyridin Kalziumkanalblockern [Remuzzi et al 1997, AASK 2003]
- β - Blocker- Therapie [AASK 2003]
- Verringerte Eiweißaufnahme (Ziel: 0,7-0,8 g/kg/d) [Hebert et al 2001, Giordano et al 2001, Schijvers et al 2002]

Gruppe 2:

- Eingeschränkte Kochsalz- Zufuhr (Ziel: 80-120 mmol/d) [Hebert et al 2001]
- Kontrollierte Flüssigkeitszufuhr (Ziel: Urinvolumen < 2,0 l/d) [Hebert et al 2003]
- Nicht- Dihydropyridin Kalziumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil) [Hebert et al 2001, Remuzzi et al 1997]
- Blutlipide kontrollieren (Statine sind antiproteinurisch) [Bianchi et al 2003, Tonelli et al 2003, Fried et al 2001, Lee et al 2002, Gheith et al 2002, Zoja et al 2002]
- Aldosteron- Antagonisten: Spironolacton [Chrysostomou und Becker 2001]
- Nikotin- Karenz [Orth 2002, Pinto-Sietsma et al 2000, Odoni et al 2002]
- Vermeiden von Östrogen- und Progesteron- Ersatztherapie in der Postmenopause bei Frauen mit Nierenerkrankungen [Monster et al 2001]
- Rückenlage und Reklination bevorzugen [Frey et al 1979], starke Anstrengungen meiden [Cornacoff et al 1985]
- Übergewicht reduzieren [Morales et al 2003, Chagnac et al 2003]

Gruppe 3:

- Therapie einer Hyperhomozysteinämie [Hebert et al 2001]
- Antioxidantien [Koya et al 1997, Baliga et al 1992]
- Natriumbikarbonat verhindert die Aktivierung von Komplement in den Tubuli. Dadurch können tubuläre Schäden, die durch Proteinurie entstehen, vermieden werden [Morita et al 2000].
- NSAR- Therapie ist antiproteinurisch, aber auch nephrotoxisch [Dunn 2000]. Ein Therapieversuch sollte schwer erkrankten, therapieresistenten Patienten vorbehalten sein [Velosa et al 1985].
- Vermeiden von exzessivem Kaffeegenuss [Tofovic et al 2002]
- Vermeiden von Eisenüberladung [Baliga et al 1996]
- Allopurinol zur Harnsäureeinstellung [Kang et al 2002, Watanabe et al 2002]
- Pentoxifyllin- Therapie [Lin et al 2002]
- Mycophenolat-mofetil- Therapie [Tapia et al 2003]

Der Nephrologe hat zwei Möglichkeiten: Entweder er beschränkt sich auf die Therapien, deren Wirksamkeit in kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen ist oder er nimmt auch solche Therapieansätze in sein Repertoire auf, die sinnvoll erscheinen, auch wenn dies bisher noch nicht endgültig bewiesen ist [Wilmer et al 2003]. Da jedoch nicht alle Patienten ausreichend therapiert sind, wenn sie mit ACE- Hemmern und AT₁- Rezeptorantagonisten

behandelt werden, sollten die anderen Therapieverfahren auch in Betracht gezogen werden [Nakao et al 2003].

Dabei geht es in der Therapie nicht nur um die Nierenfunktion, sondern auch um eine Protektion vor kardiovaskulären Ereignissen [Zandi-Nejad 2004]. Sowohl ACE- Hemmer als auch AT₁- Rezeptorantagonisten wirken antiproteinurisch und renoprotektiv. Ob AT₁- Rezeptorantagonisten aber auch im gleichen Maße kardioprotektiv sind wie ACE- Hemmer ist noch unklar [Wilmer et al 2003]. Die VALIANT Studie [Pfeffer et al 2003] hat die beiden Wirkstoffklassen bei ca. 20 000 Patienten verglichen. Die Patienten wurden randomisiert einer Therapie mit Captopril, Valsartan oder beidem zugeführt. Die Studie ergab, dass Captopril und Valsartan einen gleich guten Schutz vor Todesereignissen gaben. Hebert et al [2004] kritisierten die Studie allerdings hinsichtlich ihrer Struktur, die AT₁- Rezeptorantagonisten bevorzugt hätte. So wären die Patienten mit Captopril auf Grund der gewählten Dosis und der Halbwertszeit im Vergleich zu den Patienten mit Valsartan untertherapiert gewesen. Sowohl Hebert et al [2004] als auch Wilmer et al [2003] empfehlen daher ACE- Hemmer als Wirkstoffgruppe erster Wahl. Die Vorteile der AT₁- Rezeptorantagonisten dürfen nicht vergessen werden: Sie werden besser toleriert als ACE- Hemmer und rufen keinen Reizhusten und Angioödeme hervor [Lewis und Lewis 2004]. In der Diskussion um die bessere Medikation ACE- Hemmer versus AT₁- Rezeptorantagonisten könnte die Kombinationstherapie eine Lösung sein [Nakao et al 2003]. Die Kombination aus beiden Wirkstoffklassen zeigte einen stärkeren Effekt auf die Proteinausscheidung und Nierenprotektion als eine Monotherapie [Laverman et al 2002, Campbell et al 2003].

Entscheidende Vorteile der Kombinationstherapie sind [Dikow 2003]:

- Die zusätzliche Angiotensin-II- Bildung über Chymase [Hollenberg et al 1998] kann durch AT₁- Blocker neutralisiert werden
- ACE- Hemmer erhöhen die Kininspiegel, was zu einer vermehrten Blutdrucksenkung führt [Gainer et al 1998]
- AT₁- Rezeptor- Blockade führt zur vermehrten Aktivierung der AT₂- Rezeptoren. Der AT₂- Rezeptor wirkt vasodilatativ, antiproliferativ und apoptosefördernd [Wolf 2002]
- ACE- Hemmer und AT₁- Blocker erhöhen synergistisch den Spiegel von Angiotensin [Nussberger et al 1985]
- Kombination der beiden Medikamente kann eine komplettere Blockade des lokalen Renin- Angiotensin- Systems bewirken [Dikow 2003, Wolf und Ritz 2005].

Trotz der vielversprechenden Wirkung der Kombinationstherapie und der geringen Nebenwirkungen sollte diese Behandlung nur bei Hochrisiko- Patienten durchgeführt werden, bis umfangreicheres Studienmaterial vorliegt [NKF 2004]. Wolf und Ritz [2005] zählen dazu Patienten mit einer Proteinurie über 1 g/d, selbst wenn der Blutdruck durch eine Monotherapie optimal eingestellt ist.

Als Zielwert für die Proteinurie geben Wilmer et al [2003] 0,5 g/d an. Donadio et al [2002] erkannten, dass für die Prognose weniger die Proteinurie im Verlauf, sondern der aktuelle Wert von Kreatinin und Proteinurie ausschlaggebend sind.

Die aggressive Therapie wird bei Erkrankungen mit einem geringen Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz nicht empfohlen [Hebert et al 2001]. So sollten beispielsweise Patienten mit einer minimal change Nephritis mit Steroiden therapiert werden, auf die sie sehr gut ansprechen.

Insgesamt ist die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz teuer. Speziell die Nierenersatzverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz verbrauchen ungeheure Summen. So werden pro Jahr für einen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz \$ 45 000 ausgegeben [Boulware et al 2003].

Angesichts dieser ökonomischen Belastung unseres Gesundheitssystems, der eingeschränkten Lebensqualität und verringerten Lebenserwartung stellt sich die Frage, ob es ein geeignetes Screeningverfahren gibt, das eine frühzeitige therapeutische Intervention und eine sinnvolle und kosteneffektive Ergänzung zur momentanen Therapie veranlassen könnte.

Boulware et al [2003] haben eine Untersuchung auf Proteinurie mit Urinsticks mit anschließender quantitativer Urin- Protein- Bestimmung auf ihre Kosteneffektivität hin überprüft. Nach ihren Angaben stehen den \$ 45 000 pro Patient im Jahr mit terminaler Niereninsuffizienz \$ 282 818 per QALY (quality-adjusted life-year) bei jährlichem Screening gegenüber. Somit kann ein solches Screening- Verfahren, bei dem über \$ 280 000 ausgegeben werden müssten, um bei einem Patienten ein Lebensjahr mehr in völligem Gesundheitszustand zu erhalten, nicht als kosteneffektiv betrachtet werden. Ein Screening von Personen mit hohem Risiko für eine Nierenerkrankung wie Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus oder Personen über 60 Jahren erwies sich als sinnvoll.

In Japan unterziehen sich die meisten Schüler und Angestellten jährlich einer Urinuntersuchung. Dies haben sich Eiro et al [2002] in ihrer Studie zu nutze gemacht. Sie haben dadurch relativ genau auch bei milden Verläufen der IgA Nephritis sowohl den Beginn als auch

Dauer und Ausmaß der Proteinurie feststellen können und den Proteinurieindex (Produkt aus Dauer und Menge) in Bezug zu histopathologischen Veränderungen setzen können. Dabei zeigte sich der Proteinurie- Index als ein nützlicher Indikator für glomeruläre und interstitielle histopathologische Veränderungen, der das Schicksal der Nierenfunktion bei IgA- Nephritis beeinflusst.

Eine andere Untersuchung zur Früherkennung von Nierenerkrankungen könnte die Analyse von Proteinen im Urin mittels Massen- Spektrometrie sein. Sie erlaubt eine quantitative und qualitative Analyse kleiner biologischer Proben, wobei verschiedene Proteine rasch gleichzeitig erfasst werden können. Diese Methode haben Nedelkov und Nelson [2001] vorgestellt.

Wichtig ist für ein sinnvolles Screening neben einem geeigneten Testverfahren, einer effektiven Therapie und geeigneter Screeningfrequenz, dass ärztliche Anweisungen und Therapieempfehlungen von den Patienten eingehalten werden. Dies könnte die Effektivität einer Screeninguntersuchung wieder verschlechtern, da anzunehmen ist, dass die Studienprobanden eine deutlich bessere Compliance aufwiesen als dies in der Normalbevölkerung der Fall ist. Somit stellt es eine wichtige Herausforderung des praktizierenden Arztes dar, Probleme im Umgang mit schwierigen Patienten zu bewältigen und mit ihnen Therapieverfahren zu erarbeiten, die sie einzuhalten im Stande sind [Boulware et al 2003]. Sinnvoll ist es, den Patienten die Therapieempfehlungen und –anweisungen schriftlich mitzugeben [Hebert et al 2001].

6.4 Probleme und mögliche Fehlerquellen

Einige Kriterien schränken die Aussagekraft dieser Untersuchung ein. So sind sowohl Patienten mit Kontraindikation zur Nierenbiopsie als auch Patienten mit milden Formen glomerulärer Erkrankungen unterrepräsentiert, da sie auf Grund der geforderten histologischen Diagnose ausgeschlossen wurden. Des weiteren wurden Patienten mit milder Erkrankung im Verlauf verloren, da sie häufig nicht mehr zu Nachuntersuchungen in die nephrologische Ambulanz kamen.

Die gewählten Endpunkte (Verdopplung des Serum- Kreatinin- Wertes bzw. Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz) erlauben eine Aussage bezüglich eines schweren Funktionsverlustes, nicht jedoch bezüglich der Rate des Funktionsverlustes. Mit dieser Problematik hatten sich auch Bartosik et al [2001] auseinandergesetzt.

Ein wesentlicher Punkt ist, dass der Effekt der Behandlung nicht berücksichtigt wurde. Es wurde davon ausgegangen, dass alle Patienten die bestmögliche Therapie erhalten hatten.

Es ist aber schwer zu sagen, ob und in welchem Ausmaß eine Therapie den Krankheitsverlauf beim einzelnen günstig beeinflusst [D'Amico 2000]. Zudem gibt es noch wenig Therapierichtlinien für die IgA- Nephritis, so dass sich die Therapie sehr variabel gestaltet. Fuiano et al [2000] stehen deswegen einer Nierenbiopsie bei Patienten mit Verdacht auf IgA- Nephritis skeptisch gegenüber.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit auf Patienten mit ernster oder fortschreitender Erkrankung übertragbar sind, jedoch nur eingeschränkt auf Patienten mit milder Erkrankung.

7. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass das Urinproteinprofil als Progre-dienzindikator geeigneter ist als die Bestimmung der Gesamtproteine im Urin. Wesentliche Parameter sind die α_1 - Mikroglobulinurie, die IgG- Makroglobulinurie und der IgG- Selektivitätsindex. Aber auch der Kreatininwert und die Kreatinin- Clearance sind wichtige Vorher-sagewerte.

Die Korrelation sowohl der α_1 - Mikroglobulinurie als Determinant des tubulointersti-tiellen Schadens, als auch der IgG- Ausscheidung mit dem Verlust der Nierenfunktion lässt vermuten, dass die Makroglobulinausscheidung maßgeblich am toxischen Effekt auf die Tu-buli der Niere beteiligt ist. Welches Makroglobulin dafür verantwortlich gemacht werden kann, ist noch unklar.

Das Urinproteinprofil erlaubt Aussagen zur glomerulären und tubulären Funktion der Niere und der Prognose von Glomerulopathien mit Proteinurie.

Ob das UPP auch Richtlinien für die Therapie ermöglicht, muss weiter untersucht werden. Verbesserte therapeutische Maßnahmen wären mit einer Kostenersparnis unseres Gesundheitssystems verbunden.

8. Literaturverzeichnis

Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M, Bertan T, Remuzzi G: In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 9: 1213-1224, 1998.

African American Study of Kidney Disease and Hypertension: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 288 (19): 2421-2431, 2002.

Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F: Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analysis. *Am J Kidney Dis* 18: 12-19, 1991.

Alfrey AC: Toxicity of tubule fluid iron in the nephritic syndrome. *Am J Physiol* 263: F637-641, 1992.

Ardailou R: Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol* 11 [Suppl 10]: S30-39, 1999.

Attman P-O, Samuelsson O, Alaupovic P: Lipid metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 21: 573-592, 1993.

Bakoush O, Grubb A, Rippe B, Tencer J: Urine excretion of protein HC in proteinuric glomerular diseases correlates to urine IgG but not to albuminuria. *Kidney Int* 60: 1904-1909, 2001.

Bakoush O, Torffvit O, Rippe B, Tencer J: High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1357-1363, 2001.

Bakoush O: Diagnostic and prognostic value of proteinuria in chronic renal diseases. Dissertation 2004;

<http://www.lub.lu.se/luft/diss/med 900/med 900 transit.html>.

Baliga R, Baliga M, Shah SV: Effect of selenium-deficient diet in experimental glomerular disease. *Am J Physiol* 263: F56-F61, 1992.

Baliga R, Ueda N, Shah SV: Kidney iron status in passive Heymann nephritis and the effect of an iron-deficient diet. *J Am Soc Nephrol* 7: 1183-1188, 1996.

Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattaran DC: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 728-735, 2001.

Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Beltrame A, D'Amico G: Characterization of proteinuria in primary glomerulonephritides. SDS-PAGE patterns: Clinical significance and prognostic value of low molecular weight ("tubular") proteins. *Am J Kidney Dis* 29: 27-35, 1997.

Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Beltrame A, D'Amico G: Predictive value on functional outcome of single proteins urinary excretion in idiopathic membranous nephropathy (MN). *J Am Soc Nephrol* 9: 46A, 1998.

Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Beltrame A, Pisano L, D'Amico G: Urinary excretion of IgG and α_1 -microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38, 240-248, 2001.

Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G: A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 58: 1732-1741, 2000.

Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Napodano P, Paprella M, Arrigo G, Pisano L, D'Amico G: Fractional Excretion of IgG Predicts Renal Outcome and Response to Therapy in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Pilot Study. *Am J Kidney Dis* 41: 328-335, 2003.

Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, Poortema K, Donker AJM, Hoedemaeker PJ, van der Hem GK: Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 29: 549-556, 1986.

Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41: 565-570, 2003.

Blainey JD, Brewer DB, Hardwicke J, Soothill JF: The nephrotic syndrome. Diagnosis by renal biopsy and biochemical and immunological analyses related to the response to steroid therapy. *Q J Med* 23: 235-239, 1960.

Bogenschütz O, Bohle A, Batz C, Wehrmann M, Pressler H, Kendziora H, Gärtner HV: IgA nephritis. On the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am J Nephrol* 10: 137-147, 1990.

Bohle A, Grund KE, Mackensen S, Tolon M: Correlation between renal Interstitium and level of serum creatinine. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 373: 15-23, 1977.

Bohle A, Strutz F, Müller GA: On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: A view from the Interstitium. *Exp Nephrol* 2: 205-210, 1994.

Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR : Screening for Proteinuria in US Adults. A Cost-effectiveness Analysis. *JAMA* 290, No 23: 3101-3114, 2003.

Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidney Int* 35: 670-674, 1989.

Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307: 652-659, 1982.

Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23: 647-655, 1983.

Burton C, Bevington A, Harris KP, Walls J: Growth of proximal tubular cells in the presence of albumin and proteinuric urine. *Exp Nephrol* 2: 345-350, 1994.

Burton C, Combe C, Walls J, Harris K: Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2628-2633, 1999.

Burton CJ, Harper SJ, Bailey E, Feehally J, Harris KP, Walls J: Turnover of human tubular cells exposed to proteins in vivo and in vitro. *Kidney Int* 59: 507-514, 2001.

Burton CJ, Walls J: Proximal tubular cell, proteinuria and tubulo-interstitial scarring. *Nephron* 68: 287-293, 1994.

Cagnoli L, Fuiano G, Zoccali C, Imbasciati E, Pasquali S, Sinico RA, Stratta P, Andreucci VE, Barbiano di Belgiojoso G, Coppo R, Ferrario F, Lupo A, Mancuso D, Ponticelli C, Schena FP, Zucchelli PC: Linee Guida sulle indicazioni ed esecuzione della biopsia renale percutanea e sulla terapia delle nefropatie glomerulari. *G Ital Nefrol.* 20, Suppl 24: S3-47, 2003.

Cameron JS, Blandford G: The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. *Lancet* 2: 242-244, 1966.

Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, Aros C, Viscarra C, Perna A, Remuzzi A, Bertocchi F, Fagiani L, Remuzzi G, Ruggenti P: Effects of combined ACE inhibitor and Angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 63: 1094-1103, 2003.

Campbell RC, Ruggenti P, Remuzzi G: Halting the progression of chronic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13, Suppl 3: S190-195, 2002.

Cappelli P, Evangelista M, Bononini M, Palmieri PF, Albertazzi A: Lipids in the progression of chronic renal failure. *Nephron* 62: 31-35, 1992.

Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y: The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 14: 1480-1486, 2003.

Chelliah R, Sagnella GA, Markandu ND, MacGregor GA: Urinary Protein and Essential Hypertension in Black and in White People. *Hypertension* 39: 1064-1070, 2002.

Chrysostomou A, Becker G: Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 345: 925-926, 2001.

Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD: Clinical Utility of Kidney Biopsies in the Diagnosis and Management of Renal Disease. *Am J Nephrol* 9: 309-315, 1989.

Cornacoff JB, Hebert LA, Sharma HM, Bay WH, Young DC: Adverse effect of exercise on immune complex-mediated glomerulonephritis. *Nephron* 40: 292-296, 1985.

D'Amico G, Bazzi C: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 63: 809-825, 2003.

D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP: Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: Its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 26: 124-132, 1995.

D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin G, Ferrario F, Barbiano di Belgioioso G, Imbasciati E, Ragni A, Bertoli S, Fogazzi G, Duca G: Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med* 59: 363-378, 1986.

D'Amico G, Ragni A, Gandini E, Fellin G: Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol* 104: 6-13, 1993.

D'Amico G: Natural history and prognosis of chronic primary glomerulonephritis; in El Nahas AM, Harris KGP, Anderson S (eds): *Mechanisms and Clinical Management of Chronic Renal Disease*, Oxford, Oxford University Press, 1999.

D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 36: 227-237, 2000.

D'Amico G: Tubulo-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 13: 80-85, 1998.

D'Amico G: Tubulointerstitium as Predictor of Progression of Glomerular Diseases. *Nephron* 83: 289-295, 1999.

De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, Zoccali C, Cianciaruso B, Andreucci VE, Fuiano G, Conte G: Achievement of Target Blood Pressure Levels in Chronic Kidney Disease: A Salty Question? *Am J Kidney Dis* 43: 782-795, 2004.

Deutsche Blutdruck Hypertoniegesellschaft

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V.: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. AWMF online.

www.hochdruckliga.info, November 2003.

Di Belgiojoso BG, Ferrario F, Genderini A: Indicazioni “borderline” della biopsia renale. *G Ital Nefrol.* 19: 335-349, 2002 .

Dikow R: ACE-Hemmer und AT₁- Rezeptor- Blocker – Wem nützt die Kombinationstherapie? 2003.

www.diabeteszentrum-heidelberg.de/download/SN052003Dikow.pdf.

Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademacher DM: Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1197-1203, 2002.

Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, Holley KE, Spencer DC, and the Mayo Nephrology Collaborative Group: Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 41: 65-71, 1994.

Droz D, Kramar A, Nawar T, Noël LH: Primary IgA nephropathy: Prognostic factors. *Contrib Nephrol* 40: 202-207, 1984.

Dunn MJ: Are COX-2 selective inhibitors nephrotoxic? *Am j Kidney Dis* 35: 976-977, 2000.

Eddy AA: Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 5: 1273-1278, 1994.

Eddy AA: Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 19: 277-281, 2004.

Eddy AA: Role of cellular infiltrates in response to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl2): S25-S29, 2001.

Eiro M: The product of duration and amount of proteinuria (Proteinuria Index) is a possible marker for glomerular and tubulointerstitial damage in IgA nephropathy. *Nephron* 90, 432-441, 2002.

Erkan E, De Leon M, Devarajan P: Albumin overload induces apoptosis in LLC-PK(1) cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F1107-1114, 2001.

Falkenhain M, Hartman J, Hebert LA: Nutritional management of water, sodium, potassium, chloride, and magnesium in renal disease. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2nd ed, edited by Kopple JD, Massry SG, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Feehally J: Editorial: Predicting Prognoses in IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 881-883, 2001.

Fine LG, Ong ACM, Norman JT: Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 23 : 259-265, 1993.

Fogo A: Nephrotic Syndrome: Molecular and genetic basis. *Nephron* 85: 8-13, 2000.

Freese P, Nordén G, Nyberg G: Morphologic highrisk factors in IgA nephropathy. *Nephron* 79: 420-425, 1998.

Frei U., Schober- Halstenberg H.-J.: Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi- Niere Jahresbericht 2002/2003, Berlin, Deutschland; Korrekturfassung 2004

<http://www.quasi-niere.org>

Die Daten wurden von QuaSi- Niere gGmbH zur Verfügung gestellt. Eine Interpretation und die weiterführende Auswertung dieser Daten liegen allein in der Verantwortung des Autors.

Frey FJ, Frey BM, Koegel R, Hodler J, Wegmueller E: Selectivity as a clue to diagnosis of postural proteinuria. *Lancet* 1: 343-345, 1979.

Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 59: 260-269, 2001.

Frimat L, Briancon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Cao Huu T, Kessler M, and l'Association des Néphrologues de l'Est: IgA nephropathy: Prognostic classification of end- stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2569-2575, 1997.

Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, Andreucci M, Andreucci VE: Current Indications for Renal Biopsy: A Questionnaire-Based Survey. *Am J Kidney Dis* 35: 448-457, 2000.

Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ: Effect of Bradykinin-receptor blockade on the response to Angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 339: 1285-1292, 1998.

Gheith OA, Sobh MA, Mohamed Kel S, El-Baz MA, El-Husseini F, Gazarin SS, Ahmed HA, Rasem MW, Amer GM: Impact of treatment of dyslipidemia on renal function, fat deposits and scarring in patients with persistent nephritic syndrome. *Nephron* 91: 612-619, 2002.

Ghiggeri GM, Altieri P, Oleggini R, Ginevri F, Candiano G, Garberi A, Fabbretti G, Perfumo F, Gusmano R: Intact renal albumin downregulates the extracellular matrix expression by mesangial cells and renal fibroblasts in vitro. *Nephron* 68: 353-359, 1994.

Giatras I, Lau J, Levey AS: Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomised trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 127: 337-345, 1997.

Giordano M, De Feo P, Lucidi P, DePascale E, Giordano G, Cirillo D, Dardo G, Signorelli SS, Castellino P: Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephritic patients. *Kidney Int* 60: 235-242, 2001.

Grubb A: Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 38, Suppl1: S20-27, 1992.

Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology: Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053, 2003.

Haas M: Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 29: 829-842, 1997.

Harris DC, Tay YC, Chen J, Chen L, Nankivell BJ: Mechanisms of iron-induced proximal tubule injury in rat remnant kidney. *Am J Physiol* 269: F218-224, 1995.

Harris DC, Tay YC, Nankivell BJ: Lysosomal iron accumulation and tubular damage in rat puromycin nephrosis and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21 : 73-81, 1994.

Hebert LA, Greene T, Levey AS, Falkenhain M, Klahr S: High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 41: 962-971, 2003.

Hebert LA, Rovin BH, Hebert CJ : Response to Dr. Brenner's Comments. *J Am Soc Nephrol* 15 : 1356-1357, 2004.

Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH: Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 59: 1211-1226, 2001.

Hirschberg R: Bioactivity of glomerular ultrafiltrate during heavy proteinuria may contribute to renal tubulo-interstitial lesions. *J Clin Invest* 98: 116-124, 1996.

Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA: Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 32: 387-392, 1998.

Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 51: 1908-1919, 1997.

Ibels LS, Györz AZ: IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 73: 79-102, 1994.

Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: A critical review. *Semin Nephrol* 17: 431-440, 1997

Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135: 73-87, 2001.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS: Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and Angiotensin-converting-enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139: 244-252, 2003.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Reggenenti P, Remuzzi G, Levey AS, for the AIPRD Study Group: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 60, 1131-1140, 2001.

Jansa U, Stein G, Gunther K: Einfluss des ACE- Hemmers Captopril auf den Blutdruck und die Nierenfunktion bei Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie. *Z Gesamte Inn Med* 46: 642-647, 1991.

Joachim GR, Cameron JS, Schwartz M, Becker EL: Selectivity of protein excretion in patients with the nephritic syndrome. *J Clin Invest* 43, 2332-2346, 1964.

Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM: Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med* 84: 619-627, 1992.

Joles JA, van Goor H, Braam B, Willekis-Koolschijn N, Jansen EH, van Tol A, Koomans HA: Proteinuria, lipoproteins and renal apolipoprotein deposits in uninephrectomized female analbuminemic rats. *Kidney Int* 47: 442-453, 1995.

Jüngers P, Hannedouche T, Itakura Y, Albouze G, Descamps-Latscha B, Man NK: Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1353-1360, 1995.

Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, Hirata Y, Goto A, Fujita T, Omata M: Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 62: 1628-1637, 2002.

Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role for uric Acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 2888-2897, 2002.

Katafuchi R, Oh Y, Hori K, Komota T, Yanase T, Ikeda K, Omura T, Fujimi S: An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: A multivariate analysis. *Clin Nephrol* 41: 191-198, 1994.

Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG: Lipids and the progression of renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1: S690-S704, 1990.

Keane WF: Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*: S97-S105, 2000.

Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF: Tubular catabolism of albumin is associated with the release of an inflammatory lipid. *Kidney Int* 45: 1697-1709, 1994.

Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334: 13-18, 1996.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.

Kobayashi Y, Kokubo T, Horii A, Hiki Y, Tateno S: Prognostic prediction of long-term clinical courses in individual IgA nephropathy patients. *Nephrology* 3: 35-40, 1997.

Koya D, Lee IK, Ishii H, Kanoh H, King GL: Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d-alpha-tocopherol. *J Am Soc Nephrol* 8: 426-435, 1997.

- Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M, and Members and Coworkers of the Research Group on Progressive Renal Diseases: Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 29: 526-532, 1997.
- Laverman GD, Navis G, Henning RH, De Jong PE, De Zeeuw D: Dual reninangiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 62: 1020-1025, 2002.
- Lee KSM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI: IgA nephropathy: Morphological predictors of progressive renal disease. *Human Pathol* 13: 314-322, 1982.
- Lee T-M, Su S-F, Tsai C-H : Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 40: 67-73, 2002.
- Lewis DJ, Lewis JB: ACE Inhibitors versus Angiotensin Receptor Blockers in Diabetic Nephropathy: Is There a Winner? *J Am Soc Nephrol* 15: 1358-1360, 2004.
- Lin SL, Chen YM, Chien CT, Chiang WC, Tsai CC, Tsai TJ: Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 13: 2916-2929, 2002.
- Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D: Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins. A review. *Kidney Int* 16: 251-270, 1979.
- Mackensen S, Grund KE, Sindjie M, Bohle A: Influence of the renal cortical Interstitium on the serum creatinine clearance in different chronic sclerosing interstitial nephritides. *Nephron* 24: 30-34, 1979.
- Magil AB: Tubulointerstitial lesions in human membranous glomerulonephritis: relationship to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 25: 375-379, 1995.
- Mallick NP, Short CD, Manos J: Clinical membranous nephropathy. *Nephron* 34: 209-219, 1983.
- Maschio G, Oldrizzi L, Rugio, DeBiase V, Loschiavo C: Effect of dietary manipulation on the lipid abnormalities in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991: S70-S72, 1991.

Mitch WE, Walser M, Steinman TI, Hill S, Zeger S, Tungsanga K: The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* 311: 623-629, 1984.

Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT : Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med* 161: 2000-2005, 2001.

Moorhead JF, Chan MK, El Nahas M, Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1: 1309-1311, 1982.

Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41: 319-327, 2003.

Morita Y, Ikeguchi H, nakamura J, Hotta N, Yuzawa Y, Matsuo S: Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 700-707, 2000.

Nagy J, Miltenyi M, Dobos M, Burger T: Tubular proteinuria in IgA glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 27: 76-78, 1987.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of Angiotensin-II receptor blocker and Angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.

Nankivell BJ, Harris DC: Iron depletion in the remnant kidney. *Nephron* 70: 340-347, 1995.

National Kidney Foundation: NKF-K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease, 2004.

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/.

Nedelkov D, Nelson RW: Analysis of Human Urine Protein Biomarkers Via Biomolecular Interaction Analysis Mass Spectrometry. *Am J Kidney Dis* 38, No 3: 481-487, 2001.

- Nicholls KM, Fairley KF, Downling JP, Kincaid-Smith P: The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *Q J Med* 53: 227-250, 1984.
- Noble NA, Border WA: Angiotensin II in renal fibrosis: Should TGF- β rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 17: 455-466, 1997.
- Norden AG, Scheinman SJ, Deschodt-Lanckman MM, Lapsley M, Nortier JL, Thakker RV, Unwin RJ, Wrong O: Tubular proteinuria defined by a study of Dent's (CLCN5 mutation) and other tubular diseases. *Kidney Int* 57: 240-249, 2000.
- Nussberger J, Brunner DB, Waeber B, Brunner HR: Plasma angiotensins under sustained converting enzyme inhibition with enalapril in normal humans. *J Hypertens* 3 (Suppl 3): S269-S270, 1985.
- Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR: Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model. *Kidney Int* 61: 2090-2098, 2002.
- Okada H, Suzuki H, Konishi K, Sakaguchi H, Saruta T: Histological alterations in renal specimens as indicators of prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 37: 235-238, 1992.
- Okuda S, Oochi N, Wakisaka M, Kanai H, Tamaki K, Nagase S, Onoyama K, Fujishima M: Albuminuria is not an aggravating factor in experimental focal glomerulosclerosis and hyalinosis. *J Lab Clin Med* 119: 245-253, 1992.
- Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH: The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 44: 638-642, 1993.
- Orth SR: Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 13: 1663-1672, 2002.
- Packham DK, Yan HD, Hewitson TD, Nicholls KM, Fairley KF, Kincaid-Smith P, Becker GJ: The significance of focal and segmental hyalinosis and sclerosis (FSHS) and nephritic range proteinuria in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 46: 225-229, 1996.

Payton CD, McLay A, Boulton Jones JM: Progressive IgA nephropathy: The role of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2: 138-142, 1988.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.

Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators: Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J med* 349: 1893-1906, 2003.

Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 133: 585-591, 2000.

Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP: Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8: 199-207, 1997.

Reichert LJM, Koene RAP, Wetzels JFM: Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 48: 79-84, 1997.

Rekola S, Bergstrand A, Bucht H: Development of hypertension in IgA nephropathy as a marker of a poor prognosis. *Am J Nephrol* 10: 290-295, 1990.

Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Osconi L, Limonta M, Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 39: 1267-1273, 1991.

Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38: 384-394, 1990.

Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.

Remuzzi G, Chiurciu C, Reggenenti P: Proteinuria predicting outcome in renal disease: Nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int* 66 (Suppl 92): S90-96, 2004.

Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2-15, 1997.

Remuzzi G: Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 339-342, 1995.

Risdon RA, Sloper JAC, de Wardener HE: Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 2: 363-366, 1968.

Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G: Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The “Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia” (GISEN). *Kidney Int* 52 (Suppl 63): S54-S57, 1997.

Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Garini G, Salvadori M, Zoccali C, Scolari F, Maggiore Q, Tognoni G, Remuzzi G: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.

Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 53, 1209-1216, 1998.

Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G: Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 63: 2254-2261, 2003.

Ruilope L, Hansson L, Zanchetti A: Renal aspects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Nephrol* 9: 147-151, 1996.

Ruilope LM, Fernández R, Rodríguez-Pérez JC, García de Vinuesa S, Garrido J, Romero R, Jarillo D: Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomised double-blind trial. The PROCOPA Study Group. *J Hypertens* 20: 729-737, 2002.

Samuelsson O, Aurell M, Knight-Gibson C, Alaupovic P, Attman P-O: Apolipoprotein-B-containing lipoproteins and the progression of renal insufficiency. *Nephron* 63: 279-285, 1993.

Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman P-O, Kron B, Larsson R, Weiss L, Wedel H, Alaupovic P: Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1908-1915, 1997.

Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Benditt EP: Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol* 1: 631-641, 1970.

Schöll U, Wastl U, Risler T, Braun N, Grabensee B, Heering P, Schollmeyer P, Zäuner I, Stein G, Fünfstück R, Keller F: The “point of no return” and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clin Nephrol* 52: 285-292, 1999.

Schrijvers BF, Rasch R, Tilton RG, Flyvbjerg A: High protein-induced glomerular hypertrophy is vascular endothelial growth factor-dependent. *Kidney Int* 61: 1600-1604, 2002.

Stein G, Fünfstück R, Schiel R: Erythrozyturie und Proteinurie. Wann sollte ein Nephrologe eingeschaltet werden? *Med Klein* 100: 663-669, 2005.

Stein G, Fünfstück R, Sperschneider H, Ritz E: Update Nephrologie. Renoprotektion durch Antihypertensiva: Teil I. *Med Klin* 97: 541-546, 2002.

Striker GE, Schainuck LI, Cutler RE, Benditt EP: Structural-functional correlations in renal disease. I. A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. *Hum Pathol* 1: 615-630, 1970.

Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 57: 1803-1817, 2000.

Tapia E, Franco M, Sanchez-Lozada LG, Soto V, Avila-Casado C, Santamaria J, Quiroz Y, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J: Mycophenolate mofetil prevents arteriopathy and renal injury in subtotal ablation despite persistent hypertension. *Kidney Int* 63: 994-1002, 2003.

Tencer J, Torffvit O, Thysell H, Rippe B, Grubb A: Proteinuria selectivity index based upon α_2 -macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases. *Kidney Int* 54, 2098-2105, 1998.

Thielemans N, Lauwerys R, Bernard A: Competition between Albumin and Low-Molecular-Weight Proteins for Renal Tubular Uptake in Experimental Nephropathies. *Nephron* 66: 453-458, 1994.

Thomas ME, Harris KP, Walls J, Furness PN, Brunskill NJ: Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F640-647, 2002.

Thut MP, Uehlinger D, Steiger J, Mihatsch MJ: Die Nierenbiopsie – ein unverzichtbares Routine-Verfahren der modernen Nephrologie. *Ther Umsch.* 59: 110-116, 2002.

Tofovic SP, Kost CK Jr, Jackson EK, Bastacky SI: Long-term caffeine consumption exacerbates renal failure in obese, diabetic, ZSF1 (fa-fa(cp)) rats. *Kidney Int* 61: 1433-1444, 2002.

Tonelli M, Moya L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC : Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 1605-1613, 2003.

Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S: Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 41: 1341-1345, 2003.

Turner MW, Hutchinson TA, Barré PE, Prichard S, Jothy S : A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol* 26: 217-221, 1986.

United States Renal Data System: Annual Data Report 2004.

www.usres.org/adr.htm, September 2005.

Velosa JA, Torres VE, Donadio JV Jr, Wagoner RD, Holley KE, Offord KP: Treatment of severe nephritic syndrome with meclofenamate: an uncontrolled pilot study. *Mayo Clin Proc* 60: 586-592, 1985.

Vleming LJ, de Fijter JW, Westendorp RGJ, Daha MR, Bruijn JA, van Es LA: Histomorphometric correlates of renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 49: 337-344, 1998.

Walser M, Drew HH, LaFrance ND: Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* 34: 412-418, 1988.

Walser, M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 37: 1195-1210, 1990.

Wang S, La Page J, Hirschberg R: Role of glomerular ultrafiltration of growth factors in progressive interstitial fibrosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 57: 1002-1014, 2000.

Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 40: 355-360, 2002.

Weber MH, Verwiebe R: Alpha 1- microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30: 683-691, 1992.

Widstrom- Attorps U, Berg U, Boham SO, Lefvert AK: Proteinuria and renal function in relation to renal morphology. *Clin Nephrol* 38: 245-253, 1992.

Williams JD, Coles GA: Proteinuria: A direct cause of renal morbidity? *Kidney Int* 45: 443-450, 1994.

Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA: Management of Glomerular Proteinuria: A Commentary. *J Am Soc Nephrol* 14: 3217-3232, 2003.

Wolf G, Ritz E: Combination therapy with ACE inhibitors and Angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications. *Kidney Int* 67: 799-812, 2005.

Wolf G: "The road not taken": role of Angiotensin II type 2 receptor in Pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 17: 195-198, 2002.

Wolf G: Proteinurie – Marker oder Motor von Nierenerkrankungen? *Dialyse aktuell* 8: 6-10, 2001.

Woo KT, Lau YK, Lee GSL, Wei SS, Lim CH: Pattern of proteinuria in IgA nephritis by SDS-PAGE: Clinical significances. *Clin Nephrol* 36, 6-11, 1991.

Woo KT, Lau YK, Yap HK, Lee GS, Chiang GS, Lim CH: Protein selectivity: A prognostic index in IgA nephritis. *Nephron* 52: 300-306, 1989.

Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 288: 2421-2431, 2002.

Yagame M, Suzuki D, Jinde K, Saotome N, Murakami R, Asakura K, Nakashima R, Kashem A, Yano N, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H, Tomino Y: Value of pathological grading in prediction of renal survival in IgA nephropathy. *Nephrology* 2: 107-117, 1996.

Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glassock RJ, Brenner BM: Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int* 66 (Suppl 92): S76-S89, 2004.

Zeisberg M, Strutz F, Müller GA: Renal fibrosis: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 10: 315-320, 2001.

Zoja C, Corna D, Rottoli D, Cattaneo D, Zanchi C, Tomasoni S, Abbate M, Remuzzi G: Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney Int* 61: 1635-1645, 2002.

Zoja C, Morigi M, Remuzzi G: Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 14 (Suppl.1): S36-S41, 2003.

Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, Sanna G, Gaggi R: Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 42: 452-458, 1992.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Prof. Dr. med. G. Stein, Klinik für Innere Medizin IV der FSU Jena

Herr Dr. med. Bohlender, Klinik für Innere Medizin IV der FSU Jena

Herr Dr. med. Gneist, Klinik für Innere Medizin IV der FSU Jena

Frau Brandstätt, Fachinstitut für Statistik in Jena

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Hof, den 22.12.2006

Katja Steeb

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Katja Kristina Steeb

Wohnort: Erlenweg 15,
95182 Döhlau

Geburtsdatum: 03.01.1979

Geburtsort: Hof

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Konfession: evangelisch

Schulbildung

1985-1989 Von Pübel Grundschule Tauperlitz

1989-1990 Volksschule Oberkotzau

1990-1999 Friedrich-Schiller-Gymnasium Hof

25.06.1999 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

1999-2005 Studium der Humanmedizin an der Friedrich Schiller Universität Jena

Seit 14.04.2005 Studium der Humanmedizin an der Friedrich Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg, Praktisches Jahr in Hof und Bayreuth

Danksagung

Herrn Professor Dr. Stein danke ich für die Übertragung des Themas sowie für die Bereitstellung von Literatur und die wertvollen Hinweise im Rahmen der Betreuung meiner Promotionsarbeit. Sein Engagement und kritisches Hinterfragen hat wesentlich zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. Gneist danke ich für die Hilfe bei der Ausarbeitung des Erfassungsbogens und des Planens der Studie.

Frau Brandstätter danke ich für ihre verständnisvolle Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung der statistischen Berechnungsverfahren.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Bohlender. Sein Einsatz und Engagement half mir bei den statistischen Berechnungen sowie der Darstellung der Methoden und der Ergebnisse.